

EXPERIENTIA



MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Herausgeber:

A.v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE

Bern

Zürich

Genève

Redaktion: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL 10 - SCHWEIZ - SUISSE - SVIZZERA - SWITZERLAND

Telephon: Basel Nr. 4 98 00 - Telegr.-Adr.: Edita Basel

Vol. I - Nr. 8

15. November 1945

Fr. 2.—

INHALT - SOMMAIRE - SOMMARIO - CONTENTS

A. GIROUD: Rôle de l'acide ascorbique — besoins, valeur thérapeutique	239
A. STOLL: Les alcaloïdes de l'ergot	250
A. BOIVIN et A. DELAUNAY: Phagocytes, phagocytose et défense de l'organisme contre les infections	262

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires

Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

M. DUBUISSON et J. JACOB: Electrophorèse de protéines musculaires	272
H. HADWIGER: Bemerkung über additive Mengenfunktionale	274
C. A. GROB, T. REICHSTEIN und H. ROSENTHAL: Der Vitaminbedarf des amerikanischen Reismehlkäfers <i>Tribolium confusum</i> Duval	275
K. GÄTZI und W. STAMMBACH: Über die Nebenprodukte des technischen DDT	276

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

L'œuf et son dynamisme organisateur. Par A. Dalcq (Albin Michel, Paris), 1941 (Ref. M. Dubuisson)	276
Colorimetric Analysis. By Noel L. Allport (Chatman & Hall, London), 1945 (Ref. C. A. Grob)	277
Virus diseases in man, animal and plant. By G. Seiffert (Philosophical library, New York), 1944 (Ref. H. Bloch)	277

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (50) Jahren — Marcel-Benoist-Preis für 1944 — Expedition des Schweizerischen Tropeninstitutes — Congrès	278/282
---	---------

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. *kurze vorläufige Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch *Besprechung neuerschienener Bücher*, durch *Referate über Kongresse und Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi relazioni*;
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

«Experientia»

1. publiera des *articles originaux* écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;
2. publiera de *brèves communications*;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées*.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

EXPER.

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Bei direkter Zustellung durch den Verlag kostet das Jahresabonnement Fr. 20.—. Beim Versand ins Ausland erfolgt Zuschlag der Portokosten. Preise in Schweizerwährung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten für ihre Beiträge ein Honorar und auf Wunsch 100 Gratisseparatabzüge im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind vor dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ Seite Fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: *Senger-Annoncen*, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an, chez l'éditeur, fr. 20.—; pour l'étranger port en sus. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Il sera versé des honoraires aux auteurs pour leurs communications, et ils recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm., sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés avant l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo, fatto presso la casa editrice, è di fr. 20.—. Per la spedizione all'estero vanno aggiunte le spese postali. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera. Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono per i loro contributi un onorario e, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm., senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: $\frac{1}{4}$ pag. fr. 200.—, $\frac{1}{2}$ pag. fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a *Senger-Annoncen*, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.

«Experientia» si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is frs. 2.—, by annual subscription from the publishers by inland-mail frs. 20.—. For dispatch to foreign countries an additional postage-charge is made. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive for their contributions a fee and, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: $\frac{1}{4}$ page frs. 200.—, $\frac{1}{2}$ page frs. 120.—, $\frac{1}{4}$ page frs. 70.—. Advertisements should be sent to *Senger-Annoncen*, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Neuerscheinung

ANALYTISCHE GEOMETRIE DER EBENE UND DES RAUMES

VON

DR. RUDOLF FUETER

o. Professor der Mathematik an der Universität Zürich

Dieses Buch bringt eine elementare Einführung in die analytische Geometrie der Ebene und des Raumes. Es will diejenigen grundlegenden Kenntnisse dieser mathematischen Disziplin vermitteln, deren alle Studierenden der Mathematik und der Naturwissenschaften zum Verständnis der weiteren mathematischen und physikalischen Vorlesungen unbedingt bedürfen. Das Buch kann sowohl zur Ergänzung während oder nach dem Hören der betreffenden Vorlesung, als auch zum Selbststudium benützt werden.

Methodisch ist es zunächst durch die sofortige und dauernde Benutzung des Vektorbegriffes ausgezeichnet, die auch zur Entwicklung der Grundoperationen der Vektoranalysis Anlaß gibt. Außerdem werden Ebene und Raum nicht neben-, sondern miteinander behandelt, indem zuerst die Gebilde erster Ordnung für Ebene und Raum, und erst nachher diejenigen zweiter Ordnung besprochen werden. Die Theorie der erstern stützt sich wesentlich auf die *Hessesche Normalform* der Geraden, bzw. Ebene, die in schönster Weise gestattet, alle wesentlichen Gesichtspunkte zu entwickeln und als Anwendung die Lösung der wichtigsten Probleme zu bringen. Außer den gewöhnlichen Koordinaten werden auch die homogenen und die Dreieckskoordinaten besprochen. Bei den Gebilden zweiter Ordnung in der Ebene wird das Hauptgewicht auf den Beweis des grundlegenden Satzes, daß jede Gleichung zweiten Grades zwischen zwei Variablen stets einen Kegelschnitt oder dessen Ausartung darstellt, gelegt. Die uneigentlichen Elemente der projektiven Geometrie werden nicht eingeführt; dagegen wird auf dieselben bei verschiedenen Sätzen hingewiesen. Bei den Flächen zweiter Ordnung werden die einzelnen Flächentypen mit elementaren Mitteln beschrieben und charakterisiert. Auch werden ihre reellen Geradensysteme, soweit sie existieren, aufgesucht. Dagegen wird der Hauptsatz, daß jede quadratische Gleichung zwischen drei Variablen eine der genannten Flächen oder deren Ausartungen darstellt, nicht mehr bewiesen.

Der Verfasser läßt überall das Wesentliche in den Überlegungen hervortreten und gibt Ausblicke auf die Weiterentwicklung des Gedankengutes, das die analytische Geometrie vermittelt. 106 Figuren veranschaulichen die Ausführungen, und ein Verzeichnis der Sätze sowie ein Sach- und Namenverzeichnis erleichtern die Benutzung des Buches.

1. Kapitel: Punkt und Gerade in der Ebene
2. Kapitel: Punkt, Ebene und Gerade im Raume
3. Kapitel: Kurven zweiten Grades in der Ebene
4. Kapitel: Die Raumflächen zweiten Grades

180 Seiten Text mit 106 Figuren

Preis in Ganzleinen Fr. 22.50 . Preis broschiert Fr. 18.50

Durch jede Buchhandlung zu beziehen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

HELVETICA PHYSICA ACTA

Jährlich 6 bis 8 Hefte

Abonnementspreis:

Schweiz Fr. 28.—, Ausland Fr. 34.—

Die Helvetica physica acta sind das offizielle Organ der Schweiz. Physikalischen Gesellschaft. Sie enthalten weitaus den größten Teil aller in der Schweiz oder von Schweizern im Ausland veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten aus allen Gebieten der Physik, sowohl experimentelle als auch theoretische Untersuchungen. Die Arbeiten erscheinen in den schweizerischen Landessprachen. — Für Mitglieder der Schweiz. Physikalischen Gesellschaft ist der Abonnementspreis in der Schweiz Fr. 18.50, im Ausland Fr. 24.—

VERLAG BIRKHÄUSER AG
BASEL

ECLOGAE GEOLOGICAE HELVETIAE

Jährlich zwei Hefte zu ca. Fr. 10.—

(je nach Umfang)

Die Eclogae geologicae Helvetiae, das wissenschaftliche Publikationsorgan der Schweizerischen Geologischen Gesellschaft, veröffentlichen deutsch, französisch oder englisch abgefaßte Originalabhandlungen ihrer Mitglieder. Neben regionalen schweizerischen und ausländischen Arbeiten enthält die Zeitschrift auch Übersichtsdarstellungen aus den Gebieten der allgemeinen und angewandten Geologie, Stratigraphie, Tektonik und Paläontologie. Die Eclogae geologicae Helvetiae werden in Jahresbänden zu zwei Heften den Mitgliedern der Gesellschaft gegen einen Jahresbeitrag von Fr. 12.— zugestellt

VERLAG BIRKHÄUSER AG
BASEL

HELVETICA CHIMICA ACTA

Eigentum der Schweizerischen chemischen Gesellschaft

Herausgegeben von einem Redaktionskomitee

Die Helvetica chimica acta setzen sich das Ziel, die Ergebnisse der Forschungsarbeit sämtlicher in der Schweiz lebender Chemiker, sowie der im Ausland lebenden Chemiker schweizerischer Nationalität in den drei Hauptlandessprachen zu veröffentlichen.

Die Helvetica chimica acta erscheinen jährlich in 6 bis 8 Heften und werden den ordentlichen Mitgliedern der Schweizerischen chemischen Gesellschaft kostenlos zugestellt.

Aufnahmegesuche als Mitglied sind an den Präsidenten, Prof. Dr. R. Signer, Chemisches Institut der Universität, Freiestraße 3, Bern, zu richten. Geeignete Formulare dazu sind vom Sekretär Dr. Hs. Nitschmann, ebendasselbst, zu beziehen.

Der Jahresbeitrag für ordentliche Mitglieder beträgt Fr. 25.—; die im Ausland lebenden Mitglieder haben außerdem die Portokosten für die Zusendung der Zeitschrift im Betrage von Fr. 3.— zu tragen. Alle Zahlungen sind an den Schatzmeister Direktor Dr. M. Hartmann, Ciba Aktiengesellschaft, Basel, zu richten, Postcheckkonto V 3973.

Nichtmitglieder können die Zeitschrift beim Kommissionsverleger Georg & Co., Freiestraße 10, Basel, zum Abonnementspreis von Fr. 35.— plus Porto beziehen.

Rôle de l'acide ascorbique - besoins, valeur thérapeutique

Par A. GIROUD, Paris

Alors que la notion de vitamines connexes semble se préciser, il n'est peut-être pas inutile de faire le point au sujet de l'acide ascorbique.

C'est un de ces éléments essentiels qui, pour quelques organismes seulement constitue une vitamine indispensable, la vitamine C.

Il est synthétisé par tous les végétaux, sauf les champignons et peut-être les autres plantes hétérotrophes. On le rencontre dans toutes les parties actives des plantes, mais en particulière abondance dans les tissus chlorophylliens. C'est là la source de notre vitamine.

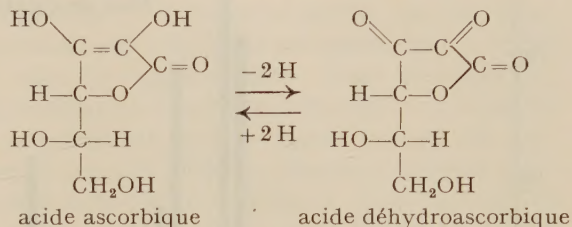
Dans le règne animal, il se retrouve chez tous les organismes dans tous leurs organes et dans toutes les humeurs. Chez quelques-uns d'entre eux sa présence ne résulte pas d'une synthèse, il provient de l'apport alimentaire. C'est le cas du cobaye, du singe et de l'homme. Lorsque chez ces espèces cet apport est insuffisant par suite de l'absence de végétaux frais, on voit apparaître les symptômes du scorbut dans la genèse duquel une carence en vitamines P ou C₂ paraît se trouver souvent associée, comme l'avaient déjà montré les recherches de SZENT-GYÖRGYI et de ses collaborateurs. Ce point paraît bien établi par les récentes observations de PARROT, GALMICHE et COTEREAU¹ qui ont vu, chez l'homme que la vitamine P guérissait le scorbut ayant atteint un stade irréversible, c'est-à-dire résistant à l'acide ascorbique.

Malgré cette intervention tous les faits démontrent que l'acide ascorbique doit jouer un rôle physiologique de premier plan et qu'il est nécessaire de satisfaire les besoins des organismes incapables de le synthétiser².

I.

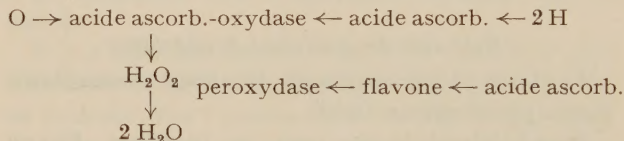
Rôle de l'acide ascorbique dans l'organisme

La constitution de l'acide ascorbique et surtout sa propriété de s'oxyder réversiblement sont à la base de son rôle biologique.



Rôle dans les oxydations

On a supposé que l'acide ascorbique intervenait dans les processus d'oxydation. Selon SZENT-GYÖRGYI, il serait un des derniers transporteurs d'hydrogène avant son oxydation définitive par l'oxygène. Cette dernière oxydation serait assurée par une oxydase cuprique, l'acide ascorbique-oxydase.



Une telle interprétation n'est pas définitivement établie. On a bien retrouvé la présence de l'acide ascorbique-oxydase dans une série de végétaux et d'animaux, mais d'après MENTZER, ni dans tous ni à tout moment, ce qui suscite certaines réserves. Le rôle des flavones considérés à ce moment comme représentant la vitamine P est à revoir. Enfin, la formation de H₂O₂ reste discutée (H. C. STEINMAN et CH. R. DAWSON¹).

ADLER et GUNTHER ont également envisagé son intervention à l'autre bout de la chaîne des oxydations, de suite après la déhydrase. L'acide déhydroascorbique oxyderait l'hydrodéhydrase en déhydrase; mais le fait a été discuté.

In vivo, les données sont assez incertaines. Divers essais de consommation d'O₂ par des tissus isolés (HÖJER, HARRISON, QUASTEL et WHEATLEY) semblaient montrer que l'absence d'acide ascorbique diminuait les oxydations et que l'acide ascorbique les augmentait. Cependant certaines de ces expériences ont été contestées.

¹ J. PARROT, P. GALMICHE et H. COTEREAU, C. R. Soc. Biol., 26 mai (1945).

² Les références récentes étant seules données, voir pour les autres: GIROUD et RATSIMAMANGA. L'acide ascorbique, vitamine C: HERMANN (Paris 1942).

¹ HARRY C. STEINMAN et CHARLES R. DAWSON, Ströder Deutsch. med. Woch. 68, p. 1168 (1942).

Les résultats obtenus sur l'animal vivant sont peu démonstratifs. Pour MOSONYI, FIDLAS, SHEPPART et MCHENRY, il y aurait au cours de la carence C, augmentation de la consommation d'O₂, TORN BLOM et SODESTROM; SCOZ, CATANEO et GABRIELLI; BAUCKE auraient constaté une diminution. D'après les recherches de M^{me} GALLO il n'y aurait pas de changement, sauf à la fin où la diminution des échanges correspond à l'arrêt progressif de l'alimentation.

Elles permettent de saisir immédiatement certains faits concernant la répartition de l'acide ascorbique dans l'organisme.

Son rôle sur les diastases permet de comprendre le taux relativement élevé en acide ascorbique qui existe dans la cellule intestinale ainsi que dans les globules blancs (LEBLOND, TONUTTI et WALLRAFF, CHEVILLARD et HAMON¹).

On peut ainsi comprendre la richesse relative des

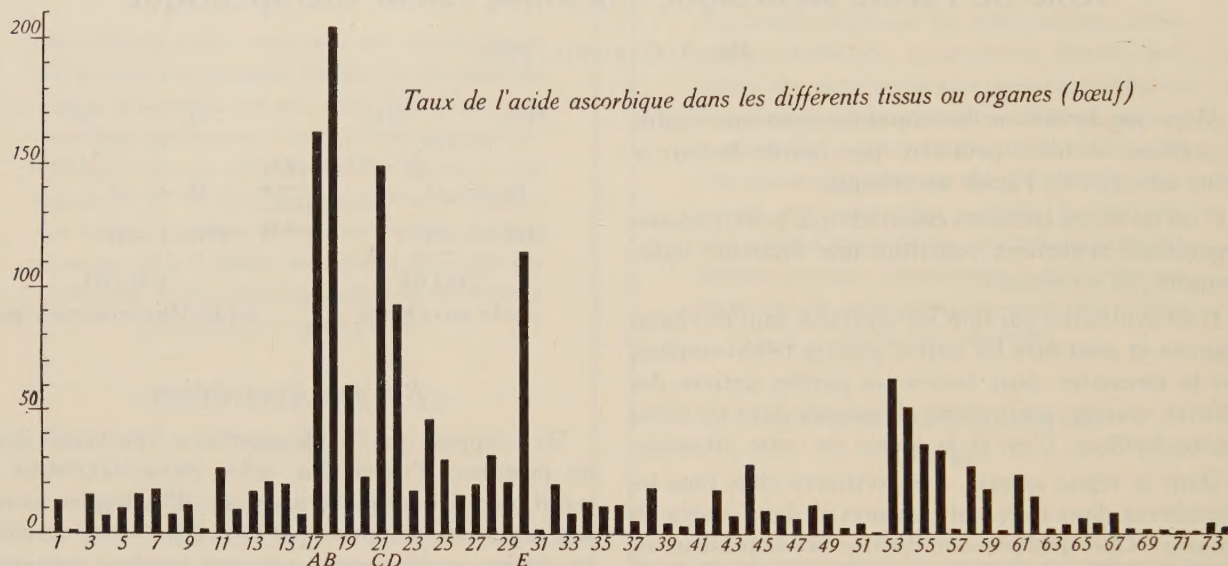


Fig. 1. Schématisation du taux de l'acide ascorbique dans les divers tissus et organes.

A lobe antérieur de l'hypophyse — B lobe intermédiaire — C cortex surrénal — D médullo-surrénale — E corps jaune de l'ovaire.

Rôle dans les processus diastatiques

Le rôle de l'acide ascorbique dans les processus diastatiques paraît mieux établi.

C'est d'abord le cas pour les protéases. EULER, KARRER et ZEHENDER ont vu qu'il accélère nettement l'activité de la cathepsine.

Il en est de même pour certaines diastases agissant sur les glucides. D'après PURR, l'acide ascorbique active l'amylase animale. Selon ARTZICHOVZEKAJA, il en ferait autant pour l'invertase.

Il en serait de même pour certaines estérases, en particulier l'estérase hépatique. D'après PANTSCHENKO, JUREWICZ et KRAUT, l'acide ascorbique serait la coestérase qui, en se joignant à l'apoestérase formerait l'holoenzyme.

Selon TANHAUSER, il activerait la phosphatase du sérum.

Par ailleurs, dans une série de processus, on a mis en évidence l'intervention de l'acide ascorbique. C'est ainsi que selon HOLTZ, il serait capable de désaminer l'histidine. WEST et NEY ainsi que KUSING auraient vu que l'acide ascorbique catalyse la formation d'oses en milieu alcalin à partir de l'aldéhyde formique.

Rôle dans les processus de dégradation et de synthèse

Toutes ces données révèlent que l'acide ascorbique peut intervenir dans nombre de processus fondamen-

tissus en voie de croissance. Les embryons ont des taux plus élevés que les organismes jeunes et ceux-ci que les organismes adultes (PLAUT et BULOW; MELKA; BIERICH et ROSEBOHM; JAWORSKY et collaborateurs, GIROUD et collaborateurs). Par ailleurs, G. M. BRIGGS, T. D. LUCKEY, C. A. ELLVEHJEM et E. B. HART² ont montré récemment que l'acide ascorbique détermine une légère augmentation de la croissance chez le poulet. Des faits comparables se retrouvent dans le monde végétal. Les méristèmes sont plus riches que les tissus ordinaires. Les plantes en croissance rapide sont également plus riches (VIRTANEN). Expérimentalement, l'acide ascorbique favorise la croissance des plantules ou même des plantes (HAVAS, Miss V. HAUSEN).

Rôle dans les divers tissus

L'acide ascorbique se retrouve dans tous les tissus, mais à des taux beaucoup plus variés que pour d'autres substances, comme le glutathion par exemple. Il ne s'agit pas de variations en rapport avec l'existence de centres de réserves, mais en relation avec les modes fonctionnels distincts des divers tissus. La richesse toute spéciale de certains types de glandes endocrines

¹ L. CHEVILLARD et F. HAMON, C. R. Soc. Biol., t. 137, p. 286, 307 (1943).

² G. M. J. BRIGGS, T. D. LUCKEY, C. A. ELLVEHJEM et E. B. HART, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 130 (1944).

est tout à fait significative comme on va le voir. Mais parmi les organes pauvres on retrouve des variations manifestes selon le type fonctionnel. Le muscle cardiaque contient plus d'acide ascorbique que le muscle squelettique tonique, et ce dernier plus que le muscle squelettique non tonique. Il y a une diminution du taux de l'acide ascorbique au fur et à mesure que les processus de récupération sont moins intenses (WACHOLDER et UHLENBROOK).

Tissus mésenchymateux (rôle des vitamines P)

Les tissus mésenchymateux ne sont pas riches en acide ascorbique, cependant ce dernier leur est nécessaire et depuis longtemps on avait remarqué qu'au cours de la carence C il se produit une série de troubles caractéristiques portant sur ces divers tissus. C'est pourquoi COWGILL avait fait de l'acide ascorbique l'élément régulateur de ces tissus.

Au cours du scorbut le tissu osseux se résorbe de telle sorte que les os en deviennent fragiles (TOZER; MOURIQUAND, MICHEL et BERTOYE). Au cours du scorbut chronique la mobilisation du calcium qui accompagne ces processus détermine l'apparition de calcifications locales donnant naissance, par ossification, à des exostoses (MOURIQUAND, TETE et VIENNOIS).

Au niveau de la dent, il y a, pendant la croissance, un taux relativement élevé d'acide ascorbique qu'on peut interpréter comme nécessaire à ce processus (DEMOLE, CAHEN et PFALZ, GIROUD, CHALOPIN et REYNAL¹). Lors de la carence de nombreuses lésions ont été observées par HÖJER et WESTIN; FISH et HARRIS; KEY et ELPHICK; MICHAÏLOVA; BIANCHINI; BLOCH. L'émail reste mince et mal calcifié. La production de la dentine devient anormale. Les odontoblastes régressent et se transforment en ostéoblastes donnant naissance à des travées osseuses dans la pulpe dentaire qui subit, d'autre part, d'importantes altérations. Les ligaments périodontaires voient leurs fibres se raréfier et perdent leur solidité, d'où perte de fixité des dents.

D'une façon générale, d'ailleurs, les fibres collagènes se forment difficilement au cours de la carence. C'est ce qu'ont vu expérimentalement LAUBER et BERSIN; JENEY et KORPASSY; Mmes L. RANDOIN et H. MAZOUÉ; WOLBACH et HOVE. En cas de blessure, il peut en résulter une cicatrisation conjonctive retardée et insuffisamment résistante, ce que G. BOURNE² a récemment confirmé. BANKS³ a également observé l'arrêt du développement osseux au cours de la carence. En cas de fractures ROCHE et MARTIN POGGI ont montré que l'insuffisance d'acide ascorbique ralentissait la formation de l'ébauche conjonctive du cal qui est normalement riche en acide ascorbique. G. BOURNE⁴ a vu

que la régénération du tissu osseux était retardée avec de petites doses d'acide ascorbique, mais qu'avec un apport de 2 mg, elle devient normale. KODICEK et MURRAY¹ ont également noté l'influence défavorable de la déficience sur la cicatrisation osseuse et musculaire.

Par suite d'une production insuffisante de collagène l'hypovitaminose C entraverait les réparations neuromusculaires, selon H. M. HINES, B. LAZERE, J. D. THOMSON et C. H. CRETZMEYER².

Des troubles de la formation des éléments du sang et l'anémie qui en découle ont été aussi rattachés à l'insuffisance C.

Capillaires. — FINDLAY a montré que les cellules endothéliales des capillaires subiraient dans le scorbut une sorte de dégénérescence. Leurs jonctions avec leurs voisins deviennent insuffisantes, ce qui entraîne des perturbations plus ou moins intenses. Au degré le moins marqué, l'eau, les albumines peuvent passer anormalement hors des capillaires. A un degré de plus, les globules rouges s'extravasent, franchissant individuellement la paroi. Enfin, cette dernière peut céder, créant ainsi des hémorragies de plus en plus développées. Les épreuves de GÖTHLIN, DALLDORF (dénombrement des pétéchies obtenues sur la peau par augmentation de la pression veineuse par pose d'un garrot ou par dépression avec une ventouse où l'on fait le vide), sont basées sur ce dernier fait.

Dans tous ces processus, outre la déficience en acide ascorbique, il y a lieu d'envisager d'autres insuffisances.

Il y a quelques années déjà, SZENT-GYÖRGYI avec ARMENTANO, BENSATH, BERES et RUSZNIAC ont mis en évidence chez l'homme certaines tendances hémorragiques résistant à l'acide ascorbique, mais cédant au jus de citron. Ils en avaient conclu à la complexité du syndrome scorbutique. Leurs recherches les ont amenés à admettre l'existence d'un facteur empêchant au moins en partie les hémorragies chez l'homme et le cobaye et limitant de plus la perméabilité capillaire mesurée par la perte en eau et en albumines du sang à la suite d'une stase provoquée (épreuve de LANDIS). Du fait de cette dernière propriété le nom de Permeabilität-Vitamine, vitamine P leur fut attribué. Les recherches chimiques de SZENT-GYÖRGYI et ses collaborateurs permirent de montrer que les éléments actifs de leurs extraits (citrine) appartenaient au groupe des flavones.

Discutés par ZILVA, par DETRICK et collaborateurs, ces faits ont été retrouvés par ZACHO, puis RUZNYAK et BENKO, G. H. BOURNE³ qui ont constaté que ces substances augmentent la résistance capillaire comme on a pu le vérifier avec une ventouse de dépression.

¹ A. GIROUD, CHALOPIN et REYNAL, Rev. Stomatologie 44, 113 (1943).

² G. H. BOURNE, Lancet, 243, 661 (1942).

³ S. W. BANKS, J. Bone and joint Surgery 25, p. 553 (1943).

⁴ G. H. BOURNE, J. Physiol. 101, 327 (1942).

¹ E. KODICEK, E. MURRAY, Nature, London, 151, 395, 396 (3 avril 1943).

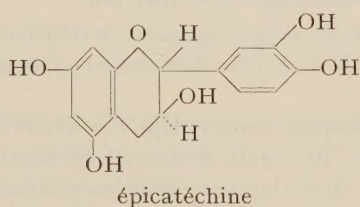
² H. M. HINES, B. LAZERE, J. D. THOMSON and C. A. CRETZMEYER, J. of Nutrit. 27, 303 (1944).

³ G. H. BOURNE, Nature, London, 152, p. 659 (1943).

Se basant sur l'hypothèse que cette résistance est due à un renforcement de l'action de l'adrénaline, LAVOLLAY et NEUMANN¹ dans le laboratoire de JAVILLIER ont préparé et étudié de nombreuses substances. PARROT et LAVOLLAY ont constaté que l'adrénaline par un mécanisme distinct de ses actions-type, telles que l'augmentation de la pression sanguine détermine un accroissement de la résistance.

Les dérivés flavoniques se sont révélés sans action sur l'efficacité de l'adrénaline *in vivo*, bien qu'ils augmentent eux-mêmes la résistance capillaire. Par contre, un corps voisin dérivé du chromane étudié surtout par FREDENBERG fut préparé par LAVOLLAY et se montra très actif. PARROT² put en effet montrer qu'un isomère de l'épicatéchine, l'épicatéchine droite, renforce l'action de l'adrénaline et élève considérablement la résistance des capillaires. L'épicatéchine relativement peu active sur les actions classiques de l'adrénaline renforce notablement l'action que cette hormone exerce sur la résistance des capillaires.

LAVOLLAY a montré que l'esculoside élève également la résistance capillaire. Cependant, si les catéchines sont largement répandues dans l'alimentation normale (LAVOLLAY, SEVESTRE et DUSSY), l'épicatéchine droite joue ainsi vraisemblablement un rôle physiologique, le fait reste à établir pour l'esculoside.



L'épicatéchine se caractérise donc par son action sur la résistance capillaire. Elle agit de plus sur la perméabilité. Elle agit enfin sur la coagulation du sang: elle réduit le temps de saignement, comme l'ont montré PARROT, GALMICHE et COTEREAU³.

Toutes ces propriétés ne sont pas absolument spécifiques de ce corps, d'autres corps voisins les possèdent quoiqu'à un moindre degré. L'acide ascorbique les possède également bien qu'à un degré beaucoup plus faible. LAMBIN et VAN HECKE, DALLDORF et RUSSEL, ADANT, UNGAR ont montré que même chez l'animal synthétisant l'acide ascorbique, ce corps augmente la résistance capillaire. Par ailleurs, il limite les tendances hémorragiques.

Les vitamines P ne semblent donc pas avoir d'action distinctes de celles de l'acide ascorbique, mais des actions analogues et probablement synergiques. Ces connexions sont peut-être même plus étendues que ne le

rèvelent les recherches actuelles. De ce fait on peut se demander s'il ne conviendrait pas pour indiquer ces connexions, de donner à ces substances dont l'épicatéchine semble la plus typique, le nom de vitamines C₂. D'autre part, comme leurs sources voisinent avec celles de l'acide ascorbique, on comprend que leur insuffisance puisse fréquemment se superposer à celles de la vitamine C.

Rôle au niveau des glandes endocrines

L'acide ascorbique intervient manifestement dans le fonctionnement des glandes endocrines et surtout de certaines d'entre elles.

Thyroïde. — Son rôle sur la thyroïde semblerait surtout celui d'un freinateur. Au cours de la carence, la thyroïde s'accroît et prend une structure histologique révélatrice d'hyperactivité (SCHÖBER, MOREL, CARRIÈRE et GINESTE). Il semble en être de même pour la parathyroïde.

Corrélativement aux signes morphologiques d'hyperthyroïdisme, on a signalé des signes physiologiques (augmentation des échanges gazeux), mais qui ont été discutés.

Par ailleurs, l'acide ascorbique limite l'action de la thyroxine (DEMOLE et IPPEN). MARINE, BAUMANN et ROSEN enfin ont montré qu'en présence d'acide ascorbique l'action de la thyrostimuline diminue.

Médullo-surrénale. — KREITMAIR a constaté que l'acide ascorbique accroît l'action de l'adrénaline. KASAHARA et collaborateurs ont observé que chez le cobaye hypovitaminisé l'action de l'adrénaline (hypertension et hyperglycémie) est diminuée et que l'acide ascorbique la rétablit. D'un autre côté l'acide ascorbique semble limiter la fonction médullo-surrénale. Au cours du scorbut, DOBY et WEISINGER ont montré qu'il y avait augmentation de l'adrénaline dans le sang. Nous avons vu avec M. MARTINET que dans les mêmes conditions le taux de l'adrénaline triplait dans la médullo-surrénale. BANERJEE¹ vient de le confirmer. Les modifications morphologiques et physiologiques des îlots de LANGERHANS doivent en être rapprochées.

Ajoutons qu'*in vitro* l'acide ascorbique inhibe l'autoxydation de l'adrénaline (E. ABDERHALDEN, DAOUD EL AYADI) et que les flavones et les catéchines auraient la même action (LAVOLLAY). D'après les observations *in vitro* de ROTHMAN² l'acide ascorbique faciliterait la production de catéchols précurseurs de l'adrénaline aux dépens des composés phénoliques, sous l'influence de l'irradiation ultraviolette; par ailleurs il limiterait l'évolution mélanique ultérieure d'où l'explication de son rôle dépigmentant signalé souvent.

Hypophyse. — L'acide ascorbique doit jouer un rôle important dans l'hypophyse comme l'indique sa très haute concentration dans la partie glandulaire de cet

¹ J. LAVOLLAY et JOSEPH NEUMANN, C. R. Ac. Sc. t. 212, p. 251 (1941).

² J. L. PARROT, C. R. Soc. Biol., t. 137, p. 171 (1943).

³ J. PARROT, P. GALMICHE et H. COTEREAU, C. R. Soc. Biol., 26 mai (1945).

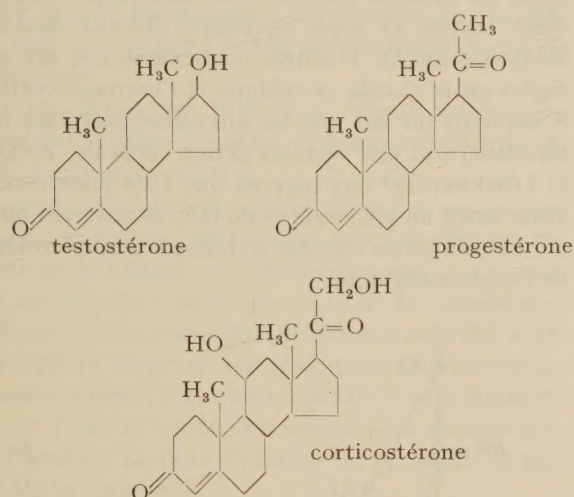
¹ BANERJEE, Nature (London) 153, 526 (1944).

² S. ROTHMAN, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 45-52 (1940).

organe. MARKER a avancé qu'il interviendrait dans la formation d'une hormone cétostéroïde précurseur des hormones surrénales et génitales. L'importance de l'acide ascorbique se trouve confirmé par le fait qu'au cours du scorbut les cellules acidophiles et basophiles, source des stimulines, perdent leurs caractéristiques sécrétoires (GIROUD et DESCLAUX¹). Une insuffisance de gonadostimuline a été envisagée par GIEDOSZ en se basant sur l'atrophie ovarienne concomitante.

Par ailleurs, la carence détermine (MAEDA) une augmentation de l'hormone mélanodilatatrice, comme nous avons pu le confirmer avec M. MARTINET.

Ovaire. — Les fonctions du corps jaune, du tissu interstitiel du testicule, de la cortico-surrénale, paraissent toutes sous l'intime dépendance de l'acide ascorbique: ces glandes qui sécrètent des hormones de structure stéroïdique comparable sont en effet également toutes exceptionnellement riches en acide ascorbique.



Le rôle de l'acide ascorbique au niveau du corps jaune de l'ovaire paraît net. Déjà les faits histochimiques (GIROUD et LEBLOND), chimiques (HUZAK; GLICK et BISKIND; GIROUD, RATSIMAMANGA, LEBLOND et RABINOWICZ) sont assez démonstratifs. En présence du nitrate d'argent, réactif de l'acide ascorbique, la cellule folliculeuse qui sécrète la folliculine reste complètement incolore. Évolue en cellule lutéinique du corps jaune, elle se remplit par réduction de granulations argentiques, témoignant ainsi de sa richesse en acide ascorbique.

L'étude chimique de l'ovaire révèle que celui-ci est pauvre en acide ascorbique (18 mg pour 100 g), tandis que le corps jaune est au contraire très riche (120 mg). Le dosage de ce dernier au cours de son évolution permet de constater que le taux subit des modifications superposables à ses transformations morphologiques et physiologiques. Au début, il s'élève, il atteint ensuite son acmé, pour finalement redescendre (GLICK et BISKIND, nous-mêmes). Ces variations correspondent

à celles qu'ELDEN a admis pour la teneur en progestérone.

La cellule ovarienne (folliculeuse, puis lutéinique) évolue ainsi morphologiquement, chimiquement et physiologiquement. De là on peut déduire qu'une certaine concentration en acide ascorbique doit être nécessaire à la sécrétion de la progestérone.

Or, KRAMER, HARMAN et BRILL avaient noté chez le cobaye qu'avec des doses insuffisantes de vitamine C,



Fig. 2. Richesse en acide ascorbique des cellules du corps jaune (à droite) par rapport aux cellules folliculaires dont elles dérivent. Seules les premières traitées par le nitrate d'argent donnent une réaction manifeste de l'acide ascorbique. (D'après GIROUD et LEBLOND.)

il y avait stérilité ou avortement et de plus, MOURIQUAND et SCHOEN avaient noté que la carence C ne détermine l'avortement qu'au début (stade auquel le corps est actif), plus tard elle reste sans action.

Tous ces faits sont donc en faveur de la nécessité de l'acide ascorbique pour la production de la progestérone.

Cortico-surrénale. — Le rôle de l'acide ascorbique dans la fonction cortico-surrénale paraît capital. On pouvait déjà le déduire, du taux élevé de l'acide ascorbique dans la surrénale reconnu par SZENT-GYÖRGYI. La distribution dans l'intimité du cortex confirme cette manière de voir. Histochimiquement, GIROUD et LEBLOND, BOURNE avaient signalé qu'on ne mettait pas en évidence l'acide ascorbique dans la zone glomérulée qui n'est qu'une zone au repos, tandis qu'on l'y mettait facilement dans les zones actives du cortex, fasciculée et réticulée: données qui ont été confirmées par des microdosages. (GLICK et BISKIND, nous-mêmes.)

Tout cela faisait prévoir une relation entre l'acide ascorbique et la fonction corticale, que confirme les données expérimentales.

Au cours de la carence C des variations chimiques se produisent qui traduisent une déficience surrénale: ce sont au niveau du foie, la baisse du glycogène (L. RANDOIN et L. MICHAUX, ALTENBURGER, GIROUD et RATSIMAMANGA) et au niveau du muscle, la diminution de l'acide créatine-phosphorique (PALADINA et EPPLEBAUM, GIROUD et RATSIMAMANGA) et l'augmen-

¹ GIROUD et DESCLAUX, C. R. Soc. Biol. (25 mai 1945).

tation de l'acide lactique (PALLADINA et KAIKHINA, GIROUD et RATSIMAMANGA).

GIROUD et RATSIMAMANGA ont vu les capacités de travail diminuer progressivement au cours de la carence. Ils ont observé de plus une insuffisance de l'absorption des graisses corrigée par l'hormone corticale.

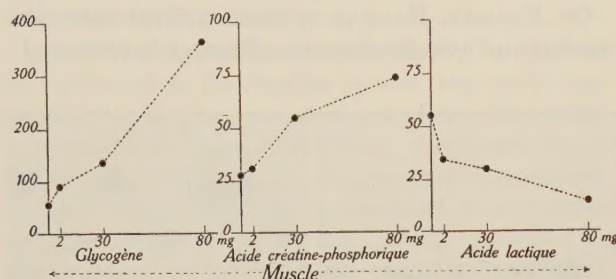


Fig. 3. Variations de l'acide créatine-phosphorique, glycogène, l'acide lactique (ordonnées) en fonction de l'apport en acide ascorbique. (D'après RATSIMAMANGA.)

D'ailleurs globalement la cortine (HARTMANN, RATSIMAMANGA) détermine un retard d'évolution du scorbut.

Au cours de l'activité surrénale pendant le travail RATSIMAMANGA a vu que l'intervention de l'acide ascorbique se traduit par une chute du taux qui se compense au cours du repos.

Tous ces faits sont en faveur de l'importance de l'acide ascorbique dans la fonction surrénale, l'évolution de l'hormone elle-même le confirme.

La mesure de l'hormone surrénale a pu être tentée en se basant sur une propriété (semicontraction des chromatophores) des extraits à l'eau physiologique du cortex surrénal. SANTA et VEIL ont montré que ces extraits déterminent sur les cellules pigmentaires de *Cyprinus Carpio* un état caractéristique de semicontraction. Cette réaction n'est pas absolument spécifique, c'est ainsi que certains ions ou équilibres d'ions peuvent la donner. Cependant elle a sa valeur. Elle ne se manifeste dans aucun autre extrait d'organe, tous étant dilatateurs. Elle n'est pas due à des traces d'adrénaline qui n'existe pas dans le cortex isolé: régénérats corticaux du rat surrénalectomisé, cortex surrénal du fœtus humain avant le développement de la fonction médullaire, cortex individualisé des Sélaciens (SANTA). Elle est donnée par la désoxycorticostérone et peut-être par la progestérone, mais avec une moindre intensité.

On peut donc envisager que cette réaction renseigne sur l'état fonctionnel du cortex. De fait, on constate la diminution de cette réaction dans les empoisonnements spécifiques du cortex par l'acide monoiodacétique, la phlorizine qui se traduisent par des altérations de la fonction corticale.

Or, en prenant cette réaction comme test d'hormone corticale, on constate (GIROUD et M. MARTINET) que les valeurs en hormone sont basses au niveau de la zone glomérulée pauvre en acide ascorbique et qu'elles

sont hautes dans tout le reste du cortex, fasciculée et réticulée riches en acide ascorbique. Les recherches histo-chimiques de BENNETT¹ localisent l'hormone à une région de la fasciculée, elles seraient donc en contradiction avec les précédentes, mais leur spécificité a été niée par GOMORI².

Au cours de la carence C on constate (GIROUD et M. MARTINET) que le taux de l'hormone baisse progressivement au fur et à mesure que se développent les symptômes de l'insuffisance surrénale. Inversement, l'administration d'acide ascorbique rétablit les valeurs normales.

Le rôle de cette substance ne se limite pas à la production de l'hormone; il intervient aussi sur son activité même.

L'action de la cortine sur le taux du glycogène musculaire est doublée lorsqu'elle est accompagnée d'acide ascorbique (RATSIMAMANGA). La résistance à la fatigue est maxima lorsque l'on administre simultanément cortine et acide ascorbique (BEANA, BRACK et RATSIMAMANGA). D'autres connexions ont été envisagées entre l'acide ascorbique et l'hormone corticale. S'inspirant du fait que les glucosides stéroïdes (strophantine) ont une certaine action corticale, ZWEINER et LÖWENSTEIN³ ont supposé que l'hormone corticale vraie serait un glucoside et de fait, ils auraient obtenu par extraction un stéroïde à chaîne latérale formée par de l'acide ascorbique.

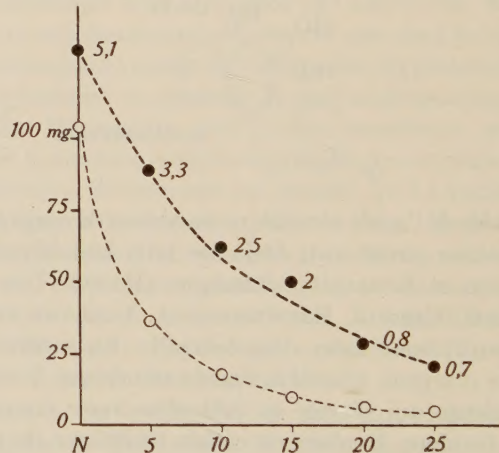


Fig. 4. Variations de l'hormone corticale dans le cortex surrénal (d'après le test de la semicontraction) au cours de la carence C. On voit que cette valeur (cercles noirs) suit la disparition de l'acide ascorbique (cercles blancs). (D'après GIROUD, SANTA et MARTINET.)

Le rôle de l'acide ascorbique sur la fonction corticale paraît ainsi bien établi.

Comme on le voit d'après les données précédentes l'acide ascorbique peut intervenir de multiples façons dans le métabolisme. Son intervention dans l'évolution

¹ SH. BENNETT, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 42, 786, 788 (1939).

² G. GOMORI, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 51, p. 133, 134 (1942).

³ ZWEINER et LÖWENSTEIN, Science 91, p. 75 (1940).

es glucides paraît bien établie par une série de faits. Il semble qu'il en soit de même en ce qui concerne les protéines et leurs constituants. C'est ainsi que l'absorption de tyrosine chez le cobaye carencé détermine l'apparition d'acide homogentisique dans les urines (SEALOCK et SILBERSTEIN¹).

Défense de l'organisme

L'acide ascorbique joue un rôle considérable dans la résistance générale de l'organisme d'abord par l'intermédiaire de la surrénale dont on connaît l'importance dans la défense organique, mais aussi par des mécanismes plus directs.

Plusieurs auteurs ont montré l'influence de l'acide ascorbique sur la phagocytose. Selon LAWRYNOWICZ, l'index phagocytaire tombe dans le préscorbut à plus de la moitié de sa valeur normale. D'après MESSINA et VERGA, la phagocytose serait considérablement augmentée par l'administration de vitamine C. Ces données sont à rapprocher du rôle de l'acide ascorbique sur les ferments.

JUSATZ, WULNERR, BUSING ont signalé que les propriétés bactéricides du sang variaient en fonction de l'état de vitaminisation.

MARSH et HORGAN et surtout ECKER et ses collaborateurs ont établi que l'alexine ou complément dépendait de la vitamine C. Ces derniers ont vu au cours de la carence du cobaye que le taux du complément diminuait dans le sérum parallèlement à celui de l'acide ascorbique et reprenait son maximum par une charge suffisante. ECKER, PILLEMER, GRIFFITTS et SCHWARTZ; CHU FU TANG et CHOW ont retrouvé les mêmes faits chez l'homme. Le taux d'alexine est optimum au moment de la saturation.

L'étude de la résistance aux intoxications (toxine diphtérique (SZENT-GYÖRGYI), aux infections spontanées du cobaye (P. et A. GIROUD), à la tuberculose (BRETTEY) montre que celles-ci dépendent manifestement, malgré quelques données discordantes (SCARBOROUGH et GILCHRIST²), de l'état de vitaminisation. Des faits analogues ont été retrouvés chez l'homme (MESSERLI³, etc.).

II.

Besoins en acide ascorbique

Pour la majorité des organismes la question d'un apport alimentaire ne se pose pas, puisqu'ils synthétisent l'acide ascorbique, elle se pose seulement pour l'homme, le singe, le cobaye. Chez ces organismes les besoins résultent du fait que l'acide ascorbique n'est pas synthétisé et que celui qui est fourni par l'apport alimentaire se transforme au cours du fonctionnement

en dérivés inactifs: tels que l'acide dicétogulonique (BORSOOK) ou l'endiol X (BEZSSONOF), ou même simplement se trouve éliminé en nature.

Besoins du cobaye

Les besoins du cobaye sont relativement les plus élevés. On a d'abord admis que des doses de 1 mg empêchant le scorbut étaient satisfaisantes. Cependant, si de petites doses suffisent à éviter pendant une trentaine de jours le développement du scorbut, il n'en



Fig. 5. Influence du taux de l'acide ascorbique sur la valeur des anticorps (hémolysines). Cercles blancs acide ascorbique du sang en mg par litre. Cercles noirs quantité de sérum nécessaire pour obtenir l'hémolyse en cm³. (D'après ECKER, PILLEMER et GRADIS.)

est plus de même au bout d'un temps plus long (MOURIQUAND et TETE). L'étude détaillée des symptômes montrent que, si des doses faibles maintiennent la croissance (M^{me} L. RANDOIN), il en faut un peu plus, d'après DANNE et COWGILL; ROHMER, BEZSSONOFF et STOERR pour éviter les lésions hémorragiques et articulaires et encore plus (HARRIS et RAY) pour empêcher toutes lésions dentaires (test de KEY et ELPHICK) sans exiger la réalisation d'un taux maximum tissulaire ou saturation (C. KUETHER, I. R. TELFORD et J. ROE¹).

Cependant ces faibles doses ne suffisent pas à l'organisme, car elles ne permettent pas la réalisation d'un comportement physiologique normal. KRAMER, HARMAN et BRILL ont vu que 1,5 mg ne permet pas la reproduction et qu'avec 2,5 mg on observe encore des conceptions restreintes et de l'avortement. De fortes doses (25-30 mg) améliorent au contraire la reproduction (NEUWEILER).

Les capacités de résistance à la fatigue ne sont pas normales non plus. Des troubles du métabolisme général se traduisant par des valeurs anormales du glyco-gène, de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide lactique (GIROUD, RATSIMAMANGA) persistent jusqu'au voisinage de la saturation.

De plus, la résistance aux infections ou aux intoxications reste imparfaite (HÖJER, SZENT-GYÖRGYI,

¹ R. R. SEALOCK et SILBERSTEIN, J. Biol. Chem. 135, 251 (1940).
² SCARBOROUGH et GILCHRIST, Bioch. J. 33, 1 (1944).
³ F. M. MESSERLI, Health, Ser., Lausanne (Suisse).

¹ CARL A. KUETHER, I. R. TELFORD, JOSEPH ROE, J. Nutrition 28 (5), 347, 358, 4 fig. (1944).

A. et P. GIROUD, BRETTEY) malgré l'avis contraire de ZILVA.

Ces faits sont corroborés par les variations importantes des valeurs sérologiques (MARSH, HORGAN et surtout ECKER et collaborateurs). Ces derniers ont vu, sur un système hémolytique, que l'alexine ne prend toute sa valeur que pour un apport élevé en acide ascorbique.

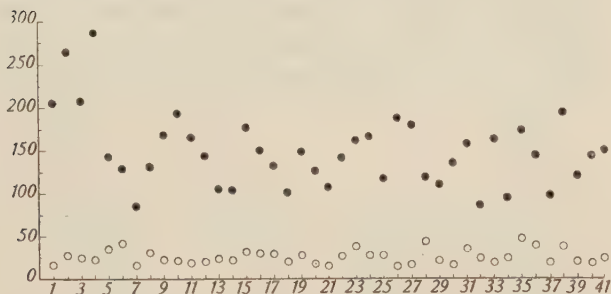


Fig. 6. Taux normal: Equivalence des taux de la surrénale et du foie chez une quarantaine d'espèces synthétisant l'acide ascorbique. (D'après GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA et GÉRO.)

Taux normal. Nécessité de sa réalisation

Nous avons été amenés (GIROUD, LEBLOND et RATSIMAMANGA) à envisager les besoins sur d'autres bases.

Lorsque l'on étudie le taux de l'acide ascorbique des organes chez les animaux synthétisant cette substance, on constate que pour chacun d'eux il y a une valeur constante pour chaque organe. Cette valeur correspond donc à la valeur optimum nécessaire à la fonction de ces divers organes. Nous l'avons appelé «taux normal». C'est ce taux qui est nécessaire au cobaye et aux autres organismes carencables. C'est aussi ce que JACOBSEN a envisagé.

Or, ce taux est justement celui que le cobaye s'assure instinctivement (GIROUD, RATSIMAMANGA et HARTMANN). Nous avons donné à des cobayes la possibilité de choisir librement leur nourriture: ils avaient à leur disposition, outre de l'eau et des graines, toute une série de végétaux avec feuilles, racines et tubercules. Ils ont consommé surtout les aliments riches et en particulier les feuillages. Le taux de leurs organes s'est révélé superposable à celui des animaux synthétisant l'acide ascorbique. Ils avaient donc réalisé le taux normal. On comprend, à la lumière des travaux de RICHTER qui ont mis en évidence la haute valeur de l'instinct dans le choix de l'alimentation, toute la signification de cette expérience.

Pour réaliser ce taux normal qui correspond en fait à la saturation c'est-à-dire au taux tissulaire maximum qu'on ne peut dépasser, il faut d'importantes doses de vitamine C: plus de 50 mg par jour.

Besoins de l'homme

Doses préventives des accidents scorbutiques. — Les besoins sont relativement moins importants que ceux du cobaye. Comme pour ce dernier on a d'abord en-

visagé que les doses nécessaires étaient celles qui empêchent le scorbut. Moins de 15 mg suffit (HOYGAARD et RASMUSSEN, RIETSCHER). Selon KELLIE et ZILVA, cette dose guérit le scorbut déclaré.

GÖTHLIN a constaté que pour éviter les hémorragies capillaires à la suite d'une surpression veineuse, il fallait au moins 30 mg chez l'homme. Pour cela il s'était inspiré du fait que la résistance des capillaires est anormalement faible dans le scorbut. Mais cette base est discutable du fait de l'intervention certaine d'un déficit concomitant en facteur P influant considérablement sur cette résistance.

Certaines lésions locales qui correspondent à une déficience C ne disparaissent complètement qu'avec de forts apports en vitamine. C'est le cas des lésions gingivales hémorragiques. E. D. KYBOS, E. S. GORDON, M. S. KIMBLE, E. L. SEVERINGHAUS¹ entre autres, constatent que les lésions gingivales ne sont que légèrement améliorées par 25 mg. Elles ne sont supprimées qu'avec 75 et pour certains individus qu'avec 100 mg. Peut-être là aussi faut-il faire des réserves pour une insuffisance P.

Equilibres minima du bilan de l'acide ascorbique

On a cherché à estimer à la suite de HARRIS et RAY, de HESS et BENJAMIN, de JOHNSON et ZILVA, les besoins en acide ascorbique d'après la méthode des bilans: c'est-à-dire par le rapport entre l'acide ascorbique absor-

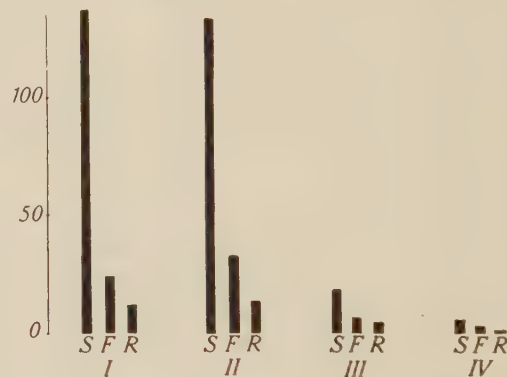


Fig. 7. Réalisation instinctive du taux normal chez le cobaye. De gauche à droite: Taux normal. Taux réalisé instinctivement. Taux permettant la survie. Taux de carence.

S surrénale — F foie — R rein.

(D'après GIROUD, RATSIMAMANGA et HARTMANN.)

bé et l'acide ascorbique éliminé par l'urine. La quantité éliminée est considérée comme superflue tandis que la partie d'acide ascorbique qui n'apparaît pas dans l'urine serait la seule utilisée, on la désigne sous le nom de rétention ou de consommation. Cet acide ascorbique se trouve, soit fixé dans les tissus dont il assure une certaine charge, soit détruit au cours de son activité fonctionnelle, l'un ou l'autre de ces phénomènes dominant suivant les conditions.

¹ E. D. KIBOS, E. GORDON et M. KIMBLE, E. SEVERINGHAUS, J. Nutrition 27.

Une des expériences fondamentales, celle de A. E. KELLIE et Z. ZILVA en est le prototype. Avec une dose maintenue de 30 mg par jour, il n'y a pratiquement pas d'excrétion dans les urines. Avec une dose de 50 mg une partie est éliminée. Ils en concluent que la valeur des besoins est située entre 30 et 50 mg. Avec des techniques plus ou moins analogues VAN ECKELEN, WIDENBAUER, HAMEL arrivent à des conclusions voisines.

Toutes ces recherches présupposent que toute élimination d'acide ascorbique traduit un excès physiologique. Si cette hypothèse était exacte, on ne devrait pas trouver de vitamine dans les urines des organismes qui synthétisent, or, ce n'est pas le cas. On constate une élimination importante: 45 mg par litre chez le cheval au régime dépourvu de vitamine C (BEZSSONOFF et STOERR), 30 mg par litre chez le rat, 55 mg chez le chien (M. MARTINET). Selon R. R. MUSULIN, R. H. TULLY, H. E. LONGENECKER et C. G. KING¹ qui ont étudié cette excrétion au cours de recherches sur le mécanisme de sa synthèse, l'élimination journalière globale chez le rat atteint 2 mg. Ces faits prouvent que ces organismes synthétisent plus d'acide ascorbique qu'ils n'en consomment. L'élimination ne doit pas être considérée comme la caractéristique d'un excès.

Saturation, base d'estimation des besoins

La saturation se traduit par un taux élevé de l'acide ascorbique dans les tissus et le sang où il atteint une valeur de 14 mg par litre et au-dessus, ainsi que par une forte élimination urinaire. Elle correspond à la réalisation du «taux normal» comme le prouvent quelques dosages chez l'homme.

	Taux normal	Taux au cours de la saturation
Corps jaune...	120 mg	125 mg (LEY)
Amygdale ...	40 mg	42 mg (CLAYTON et KEITH)

Les besoins ont été estimés d'après les doses nécessaires à assurer et à maintenir la saturation des tissus en ascorbique. Ces doses sont considérables, car elles croissent de plus en plus vite au fur et à mesure que le taux s'élève et se rapproche du taux normal (F. T. G. PRUNTY et C. C. N. VASS²). Aussi ces auteurs ont-ils pensé que dès qu'un accroissement marqué se faisait sentir ce qui a lieu pour une concentration de 4 mg d'acide ascorbique par litre de sang, on pouvait envisager avoir réalisé un état satisfaisant: 60 mg suffisent pour cela.

E. P. RALLI, G. J. FRIEDMAN et S. SHERMAN concluent de leurs essais de charge qu'avec 100 mg on obtient un taux élevé du plasma avec minimum de pertes urinaires. BELSER, HAUCK et STORVICK montrent

qu'après saturation préalable, il faut pour obtenir un taux élevé du plasma (14 mg par litre) et une forte élimination urinaire, il faut de 60 à 96 mg. Pour SULZBERGER et OSER, il faudrait de 70 à 100 mg. Selon NEIGE, TODHUNTER et ROBBINS il faut 120 mg pour obtenir 14 mg par litre de plasma. D'après M. L. DODDS, S. L. FLORENCE et MAC LOOD¹ les doses d'acide ascorbique utilisées dans ces conditions seraient de 1 mg par kg.

Comme on le voit les résultats des divers auteurs concordent à peu de différences près. On peut en conclure que les besoins pour l'adulte s'élèveraient à 70—100 mg, soit environ 1 mg ou un peu plus par kg.

Bien entendu, les besoins sont augmentés par le travail, la gestation, l'allaitement. Chez la femme enceinte ou allaitant on admet la nécessité d'une dose supplémentaire de 50 mg.

Chez le nouveau-né, l'enfant, l'adolescent, les besoins sont relativement plus grands, ce qui correspond avec l'activité générale du métabolisme et l'importance corrélatrice du rôle joué par l'acide ascorbique.

Les besoins du nouveau-né ont été discutés. Selon RHOMER, BEZSSONOFF et STOERR ils seraient nuls, car il synthétiserait la vitamine. Les faits invoqués par STOERR et BEZSSONOFF de même que nos expériences ne nous semblent pas démonstratifs en faveur de cette synthèse. Selon les données récentes de VAN WESTRIEENEN² le nouveau-né a une réserve de 30 jours mais ne synthétise pas. Il ne faut pas oublier qu'on a vu chez le nourrisson des scorbut au 20^e jour et au bout de 2 mois (JACKSON et PARK; PARK, JACKSON et BOND). Les besoins du nourrisson peuvent être estimés d'après l'apport normal par le lait. Ils seraient de l'ordre de 40—50 mg (SELLEG et KING), soit environ 9 mg par kg.

Chez l'enfant, 22—25 mg n'assurent pas la saturation (F. MEYER et M. L. HATHAWAY³). Chez des enfants d'âge préscolaire, plus de 100 mg, soit environ 7 mg par kg, sont nécessaires (EVERSON et DANIELS). Pour des enfants d'âge scolaire, V. M. ROBERTS et L. J. ROBERTS⁴ ont vu que 1,7—2,4 mg par kg sont nécessaires,

Au fur et à mesure que l'âge s'élève il apparaît donc que les besoins deviennent de moins en moins importants et se rapprochent progressivement de ceux de l'adulte. Chez l'adulte d'un certain âge, selon H. J. PURINTON et C. SCHUCK⁵, les besoins seraient un peu moins élevés que chez l'adulte encore jeune.

Comme on le voit, il y a trois types fondamentaux d'estimation des besoins. Il est certain que de petites doses permettent d'éviter le scorbut, mais n'en restent

¹ MARY L. DODDS, S. L. FLORENCE et MAC LOOD, J. Nutrition 27, p. 77 (1944).

² VAN WESTRIEENEN, Med. Tgdsch. Geneesk. (Rotterdam) 20—27, 88, 466—469 (mai 1944).

³ F. MEYER et MILICENT HATHAWAY, J. Nutrition 28, 93 (1944).

⁴ V. ROBERTS et L. ROBERTS, J. Nutrition 24, p. 25 (1942).

⁵ HELEN J. PURINTON et CECILIA SCHUCK, J. Nutrition 26, 509—518 (1943).

¹ R. R. MUSULIN, R. H. TULLY, J. Biol. Chem. 129, p. 437 (1939).

² F. F. G. PRUNTY et C. C. N. VASS, Bioch. J. 37, 623 (1943).

pas moins insuffisantes. Il paraît vraisemblable que les doses les plus élevées sont les meilleures, bien que dans ce cas il semble y avoir un certain gaspillage de la vitamine.

Nous nous rangeons à l'avis de SZENT-GYÖRGYI qui écrivait: «La quantité de vitamine C indispensable n'est pas celle avec laquelle on n'est pas encore malade, mais bien celle avec laquelle la santé ne peut plus être améliorée.»

Pour arriver à ce résultat il ne faudrait plus négliger dans notre alimentation les fruits ni les crudités qui sont de bonnes sources en vitamine C, comme on le fait trop souvent.

III.

Rôle thérapeutique de l'acide ascorbique

Le scorbut caractérisé est rare. Les hypovitaminoses de divers degrés sont au contraire fréquentes et entraînent de multiples troubles fonctionnels et entre autres une moindre résistance. Leur traitement est donc de la plus grande importance.

L'acide ascorbique constitue l'agent thérapeutique fondamental de ces avitaminoses et de ces hypovitaminoses qui résultent non seulement d'un apport insuffisant, mais aussi de troubles de la résorption intestinale ainsi que de l'action néfaste de nombreuses infections ou d'agents toxiques comme le benzol.

Il n'est peut-être pas le seul agent thérapeutique de ces déficiences qui s'avèrent complexes. Au cours de la carence C l'activité de l'acide ascorbique ne reste pas indéfiniment efficace. Comme MOURIQUAND l'a montré, passé un certain stade, le scorbut paraît irréversible, l'acide ascorbique n'agit plus. Des faits récents viennent ici éclairer ce problème d'un jour nouveau. PARROT, GALMICHE et COTEREAU¹ ont observé un cas de scorbut grave, incurable par l'acide ascorbique qui a cédé immédiatement à l'épicatechine. Ce fait démontre la participation d'une autre avitaminose coexistant avec la carence C. Il permet de comprendre certains résultats décevants de l'acide ascorbique seul (NIEDERBERGER; MAC GOVERN et collaborateurs; ELMBY et WARBURG) et la valeur considérable de certains jus de fruits comme l'ont bien vu ELMBY et WARBURG, FIESSINGER.

Il n'est pas impossible que certaines intoxications atteignent non seulement l'acide ascorbique mais les vitamines P, comme certains faits l'indiquent pour la toxine diphthérique (J. STRÖDER).

Le scorbut et ses formes frustes ont leurs symptômes bien connus. Parmi les hypovitaminoses C justiciables de l'acide ascorbique et présentant déjà des signes cliniques, il semble qu'il faille y rattacher certaines anémies (RINEHARDT et GREENBERG², ISRAELS³), cer-

taines fatigabilités (DEMOLE) et certaines gingivites hémorragiques (VACEK¹, STUHL²). Il est possible cependant que ces dernières dépendent aussi de certaines déficiences P.

De ces faits on peut rapprocher certaines fragilités vasculaires. Mais là plus encore les vitamines P doivent intervenir. Le rôle de l'acide ascorbique sur la résistance vasculaire et aussi sur les processus de coagulation ont entraîné diverses applications. Certaines hémorragies diffuses, génitales ou pulmonaires peuvent être favorablement influencées par l'acide ascorbique. Dans divers syndrômes hémorragiques l'acide ascorbique a été utilisé. SCHUCHARD a eu des succès dans le purpura rhumatoïde. Dans la thrombopénie essentielle les résultats sont discutés. Dans le purpura de HENOCHE, BOEGER et SCHROEDER ont eu des succès tandis que GERSCHOLD n'en a eu qu'avec le citron. Dans l'hémophilie, STOLTE et BÖGER, HIRSCH s'en sont bien trouvés. Dans l'hémogénie, LINEDEI et GIANNONI ont eu des résultats. Dans d'autres cas (purpuras arsénicaux) les vitamines P se sont montrées efficaces (D. R. GORRIE³). Il est vraisemblable que dans nombre de cas les vitamines P et spécialement l'épicatechine se révéleront avantageuses.

L'acide ascorbique intervenant dans le métabolisme de l'hémoglobine il a été utilisé avec succès dans la méthémoglobinémie (DEENY, MURDOCK, ROGAN⁴).

Le rôle de l'acide ascorbique dans les processus réparateurs conjonctifs, osseux, est à la base de certaines indications: cicatrisations, fractures, lésions parodontaires.

Son intervention dans le fonctionnement des glandes endocrines et surtout de la surrénale a amené à d'intéressantes applications. Il a été donné conjointement avec l'hormone corticale dans certaines intoxications lésant la surrénale (THADDEA, HERBRAND, DIECKHOFF et LAURENTIUS) ou même la maladie d'Addison qui correspond à sa destruction plus ou moins complète (DECOURT, LEMAIRE et GUILLAUMIN). Dans certains cas de maladie d'Addison où probablement persistait une petite quantité de cortex, on a même obtenu des résultats avec l'acide ascorbique seul à haute dose (1,000 mg) (LAEDERICH, WORMS, PAYET et MENTZER; POJER). CACHERA a eu également d'intéressants résultats. Dans le premier cas, selon MENTZER, on eut 3 fois de suite un rétablissement complet. Chaque fois les symptômes de l'insuffisance surrénale disparaissaient par l'administration d'acide ascorbique, et réapparaissaient avec sa suppression. La quatrième fois, le résultat fut nul, car les surrénales étaient complètement détruites par la tuberculose, comme le prouva l'autopsie.

Par ailleurs, on a obtenu peut-être en rapport avec

¹ J. PARROT, P. GALMICHE et H. COTEREAU, C. R. Soc. Biol., 26 mai (1945).

² JAMES F. RINEHARDT et LOUIS D. GREENBERG, Am. Int. Med. 17 (4), 672, 680 (1942).

³ ISRAELS, Lancet 244, 170 (1943).

¹ VACEK, Schweiz. med. Wschr. 71, p. 155 (1941).

² STUHL, Lancet 244, 640 (1943).

³ D. R. GORRIE, Lancet, p. 1005 (1940).

⁴ DEENY, MURDOCK, ROGAN, Brit. med. J. 361, 721 (1943).

une activation de la fonction du corps jaune, de bons résultats dans certains cas d'avortement spontané (LEY, HUCKEL).

On a vu antérieurement par quels mécanismes divers l'acide ascorbique intervenait dans la défense de l'organisme. Cela conduit à son utilisation dans des maladies infectieuses au cours desquelles on a observé de grosses insuffisances C correspondant à une consommation exagérée de cette vitamine (KOZÉPESY et BIRO¹). L'usage de l'acide ascorbique dans la pneumonie (HOCHWALD, GANDER et NIEDERBERGER, BOHNHOLTZER, POSARELLI, BÜLMANN²), la grippe (en association avec la quinine, OSKAM³), la tuberculose (HASSELBACH; PILZ; JASO ROLDAN⁴; E. BOGEN, L. HAWKINS et E. S. BENNETT⁵) ont donné de bons résultats. Dans la diphtérie où existent des déficits importants (WOLDRICH et LORENZ⁶), l'emploi de l'acide ascorbique a paru satisfaisant à KUMAIGAI, BACH⁷, mais les observations antérieures d'OTTO n'ont été favorables que sur le syndrome hémorragique.

On a obtenu aussi certains résultats dans quelques maladies pouvant ou non comporter une déficience C. Des faits assez démonstratifs ont été observés dans la chorée chez l'homme. Les accidents choréiformes normalement irréductibles chez le chien cèdent à l'acide ascorbique (F. D. EGAN⁸).

DAÏNOW a signalé des résultats intéressants par voie intraveineuse (100 mg) dans l'herpès et le zona, spécialement dans les cas récents.

Les données physiologiques ont mis en évidence une action antithyroïde qui n'est peut-être pas à dédaigner, malgré la connaissance actuelle de véritables substances antithyroïdiennes.

LUEG et HAMMANN, STEFANETTI ont signalé une action diurétique utilisable dans l'insuffisance cardiaque. C. F. SCHAEFFER⁹ a vu surtout une augmentation de l'action diurétique des sels mercuriels.

Les propriétés désensibilisatrices de l'acide ascorbique ont été assez discutées. Elles résulteraient d'après UNGAR, PARROT et LEVILLAIN, d'une inhibition de libération d'histamine.

EYER, DRAGSTED et ARELLANO; PASTEUR VALLERY-RADOT et MAURIC et HOLTZER; F. EICHBAUM, ROCHA et SILVA, n'ont pas observé d'action anti-choc. Cependant HOCHWALD a obtenu des résultats nets chez le cobaye ainsi que SOLOMONICA et NITZULESCO. Avec P. GIROUD nous en avons obtenu de manifestes

sur le lapin au régime pauvre en légumes. HOFMANN¹ a obtenu également des résultats positifs. LEMKE, NITULESCU ont eu de bons résultats dans la maladie sérique de l'enfant.

Dans l'asthme, EPSTEIN et HAGIESCO auraient eu des résultats. Dans l'urticaire, ceux-ci sont très nets (RATSIMAMANGA, nous-mêmes) surtout s'il est utilisé préventivement. Selon DAÏNOW, PIESOCKI, il préviendrait les érythrodermies salvarsaniques.

Peut-être peut-on en rapprocher certaines actions favorables sur le choc traumatique (UNGAR²).

Comme on le voit, l'utilisation de cette substance est assez étendue. Elle est administrée par voie buccale ou parentérale. Dans beaucoup de cas cette dernière voie est la plus efficace. On utilise les doses de 100, 300, 500 mg; on a donné jusqu'à 1 g par jour.

L'acide ascorbique en effet, n'est pas toxique comme l'a établi DEMOLE. Quelques rares auteurs seulement ont signalé de légers accidents. C'est donc un agent thérapeutique sans danger, sauf peut-être en cas de tumeurs, et dans bien des cas d'une grande efficacité. Les données récentes indiquent que dans certaines circonstances on sera amené probablement à l'associer ou à le remplacer par les vitamines C₂ dont l'épicatéchine semble le type.

- Summary

The latest researches have disclosed vitamins physiologically connected with vitamin C, therefore it is interesting to survey the functions, the requirements and the therapeutic use of this vitamin.

Ascorbic acid occurring in all living tissues, its functions must be general. In vitro it appears as a catalyst of numerous enzymatic reactions. It is especially necessary to the mesenchymal tissues. It controls capillary resistance but the vitamins P, especially epicatechin, have the same property and dominate capillary permeability. Ascorbic acid is necessary to the endocrine glands, chiefly those secreting ceto-steroid compounds. It is indispensable to the adrenal cortex and its functions. Probably this is the reason why it acts upon glucid metabolism. Finally it is indispensable to the organism's defence.

Most of the organisms except Men, Monkeys, Guinea-pigs synthesize it. The requirements for these species go beyond the doses able to inhibit scurvy. A small urinary output of ascorbic acid is not a test of sufficient intake. The saturation of the organism demonstrated by a great output and the production of "normal level" that is the level of ascorbic acid existing in the tissues of synthesizing animals, seems the most satisfactory condition. Instinctively guinea-pigs take the amount required for this saturation. This needs great doses, particularly by young ones, but then the organism is very likely in the best physiological condition.

The therapeutic use of ascorbic acid exceeds the various C deficiencies and their numerous sequelae. Vitamin P must be often added. In several infectious diseases, in adrenal deficiency, and in desensitization ascorbic acid appears also useful.

¹ H. HOFMANN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 199, N° 6, 631—636 (1942).

² G. UNGAR, Nature, London, 6 juin, 149, 637—638 (1942).

¹ L. VON KOZÉPESY, L. BIRO, Z. Vitaminforsch. 14, N° 12, 70, 100 (1944).

² G. BÜLMANN, Arch. Méd. Scand., suppl. 123, 101—106 (1941).

³ J. OSKAM, Thèse Doct. Med. Amsterdam (1942).

⁴ J. ROLDAN, Rev. Policlin. Caracas 11 (65), 215, 222—266, 261, 272 (1942).

⁵ EMIL BOGEN, LAWRENCE HAWKINS et EDWIN S. BENNETT, Am. Rev. Tubercul. 596, 603 (1941—1944).

⁶ A. WOLDRICH et W. LORENZ, Wien. med. Wschr., juin 92, 425—429, 3 v. 893 (1942).

⁷ CH. BACH, Thèse Méd., Paris (1944).

⁸ F. D. EGAN, Mich. State Coll. Vet. 2, 117—118 (1942).

⁹ CARL F. SCHAEFFER, J. Am. Med. Ass. 124, 700 (1944).

Les alcaloïdes de l'ergot

Par ARTHUR STOLL, Bâle¹

L'ergot de seigle, cette drogue si curieuse formée par un champignon parasitaire des épis de seigle, est utilisé depuis plus d'un siècle en médecine, surtout par les obstétriciens et les gynécologues. Nombreux sont les chimistes, pharmaciens, pharmacologistes et médecins qui travaillent depuis plus de 100 ans à rechercher ses principes actifs. Ce n'est donc pas l'effet du hasard, si Sir Henry Dale, l'un des protagonistes en cette matière, a choisi «La pharmacologie de l'ergot de seigle»² comme sujet de conférence à la première Semaine médicale internationale en Suisse (Montreux 1935).

La nature chimique de ces principes actifs fut souvent discutée au cours de ces 100 dernières années. Une fois on attribuait l'action de l'ergot à des produits alcaloïdiques plus ou moins purs, une autre fois on affirmait, avec tout autant de conviction, que les véritables principes actifs étaient des acides ou des résines. Mais, en 1935, à la conférence de Dale à Montreux, il ne faisait plus de doute que les agents de l'action spécifique de l'ergot de seigle sur l'utérus étaient bien des *alcaloïdes*. A ce moment, on connaissait les produits plus ou moins homogènes suivants: *l'ergotinine cristallisée*, découverte à Paris par C. TANRET³ en 1875, *l'ergotinine amorphe*, de TANRET⁴ également, puis *l'ergotoxine*, décrite par G. BARGER et F. H. CARR⁵ de Londres, en 1906, et *l'hydroergotinine*, produit identique obtenu à la même époque, en Suisse, par F. KRAFT⁶ de Brugg. Enfin, *l'ergotamine* isolée dans nos laboratoires de Bâle en 1918⁷. On savait déjà que deux autres produits, la «sensibamine» et l'«ergoclavine», étaient des combinaisons moléculaires d'alcaloïdes connus¹⁰.

En 1935, un nouvel alcaloïde vient s'ajouter à cette liste: il s'agit de *l'ergométrine (ergobasine)* de constitution plus simple. Ce produit fut obtenu en même temps à l'état plus ou moins pur, à la suite des observations du gynécologue anglais C. MOIR¹¹, dans quatre laboratoires indépendants — à Londres¹², Balti-

more¹, Chicago² et Bâle³. La formule exacte de l'ergobasine $C_{19}H_{23}O_2N_3$, établie dès le début par le laboratoire de Bâle fut adoptée par les autres instituts de recherches. A la suite d'un échange de produits, proposé à Montreux par DALE, on admit l'identité des alcaloïdes isolés dans les quatre laboratoires⁴. L'ergobasine est facilement soluble dans l'eau. Elle passe donc dans les extraits aqueux et se caractérise, lorsqu'elle est administrée par voie gastrique, par son action rapide et puissante sur l'utérus. DALE était persuadé que ce nouvel alcaloïde prendrait une importance thérapeutique probablement plus grande que tous les autres alcaloïdes connus⁵. Il n'envisageait alors que son *action sur l'utérus*. Cependant, au cours de la discussion⁶ engagée par W. LÖFFLER de Zurich et E. ROTHLIN de Bâle, après la conférence de DALE, on pouvait prévoir que l'ergotamine, en raison de son action beaucoup plus durable sur les contractions utérines, conserverait à côté de l'ergobasine sa place en obstétrique et en gynécologie. D'autre part, l'ergotamine — comme les alcaloïdes apparentés — possède une action spécifique, inhibitrice des fonctions neuro-sympathiques, que DALE avait déjà décrite bien antérieurement pour l'ergotoxine dans ses travaux fondamentaux. L'ergobasine ne possède pas cette action sur le sympathique.

Le désir de posséder un produit constant garantissant *une action sûre dans l'atonie utérine* était ainsi réalisé par la préparation d'alcaloïdes purs. En outre l'obtention de ces alcaloïdes permit alors d'étudier avec succès l'action particulière de l'ergot de seigle sur le système neuro-végétatif. Ce fut le début de 20 ans de recherches fécondes de E. ROTHLIN⁷ qui, par des méthodes perfectionnées, put différencier quantitativement et qualitativement les alcaloïdes du type de l'ergotamine et de l'ergotoxine. A cette époque, DALE⁸ et d'autres considéraient encore, d'après leurs recher-

¹ D'après une conférence faite à la Semaine médicale franco-suisse à Genève, du 1er au 6 octobre 1945.

² H. H. DALE, J. suisse Méd. 65, 885 (1935).

³ C. TANRET, C. R. Acad. Sci. 81, 896 (1875).

⁴ C. TANRET, Ann. Chim. Phys. (5) 17, 493 (1879).

⁵ G. BARGER et F. H. CARR, J. chem. Soc. 91, 337 (1907).

⁶ F. KRAFT, Arch. Pharmaz. 244, 336 (1906); 245, 644 (1907).

⁷ A. STOLL, Actes Soc. helv. Sci. nat. 190 (1920).

⁸ CHINOIN S. A. et E. WOLF, Brevet suisse 160,898.

⁹ W. KÜSSNER, Mercks Jahresberichte 47, 5 (1933).

¹⁰ A. STOLL, J. suisse Méd. 65, 1077 (1935).

¹¹ C. MOIR, Brit. med. J. 1119 (1932).

¹² H. W. DUDLEY et C. MOIR, Brit. med. J. 520 (1935).

¹ M. R. THOMPSON, Science 81, 636 (1935).

² M. S. KHARASCH et R. R. LEGAULT, Science 81, 388 et 614 (1935).

³ A. STOLL et E. BURCKHARDT, C. R. Acad. Sci. 200, 1680 (1935).

⁴ M. S. KHARASCH, H. KING, A. STOLL et M. R. THOMPSON, J. suisse Méd. 66, 261 (1936).

⁵ H. H. DALE, J. suisse Méd. 65, 885 (1935).

⁶ A. STOLL, W. LÖFFLER et E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 65, 1077 (1935).

⁷ E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 52, 978 (1922); Arch. internat. Pharmacodyn. 27, 459 (1923); Klin. Wschr. 4, 1437 (1925); Rev. neur. 33, 1, 1108 (1926); Rev. Pharmacol. 1, 103 (1928); J. Pharmacol. (Am.) 36, 657 (1929); J. suisse Méd. 60, 1001 (1930); Arch. exp. Path. Pharmacol. 171, 555 (1933); J. suisse Méd. 64, 188 (1934); Arch. exp. Path. Pharmacol. 184, 69 (1936); Münch. med. Wschr. 84, 321 (1937); J. suisse Méd. 68, 971 (1938).

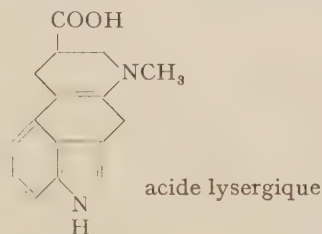
⁸ H. H. DALE et K. SPIRO, Arch. exp. Path. Pharmacol. 95, 337 (1922).

ches comparatives, que l'action de ces deux produits était identique.

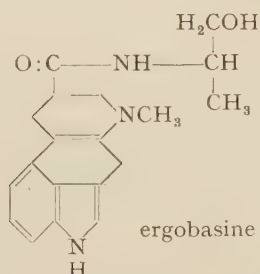
Avec l'étude et la différenciation nuancée de l'action très complexe de l'ergotamine sur la musculature lisse d'une part, et sur les fonctions sympathiques d'autre part, on assiste à un développement pharmacologique et clinique, imprévisible il y a 25 ans. Nous en reparerons dans la deuxième partie de cette conférence.

Du point de vue chimique également, l'étude approfondie des alcaloïdes de l'ergot a fait de grands progrès. Nous citerons parmi les travaux ceux de deux chimistes anglais, S. SMITH et G. M. TIMMIS¹ et ceux de W. A. JACOBS² à New-York qui ont entrepris avec des moyens énergiques la scission hydrolytique des alcaloïdes délicats de l'ergot et qui ont identifié toute

complicé, auquel JACOBS¹ a finalement attribué la constitution suivante:



Dans l'ergobasine, l'acide lysergique est combiné à un amino-alcool simple, l'amino-propanol, comme le montre cette formule:



Dans nos laboratoires nous sommes parvenus à combiner ces deux constituants¹. Cette synthèse partielle, qui est industriellement réalisable, est importante parce que l'ergot contient très peu d'ergobasine, 30 à 50 mg/kg. Quelques espèces du commerce n'en contiennent même point. L'acide lysergique nécessaire à cette synthèse partielle peut être obtenu à partir d'un alcaloïde quelconque de l'ergot. L'acide lysergique et l' amino-alcool ont chacun, en raison de leur asymétrie, un isomère optique. En outre, l'acide lysergique se transforme sans difficultés en acide isolysergique et inversement. Tout cela indique que l'on doit pouvoir obtenir 8 isomères différents qui tous ont la même composition chimique que l'ergobasine². Nous avons préparé ces 8 isomères (voir tableau 1) dans le but de comparer leur action.

La sensibilité de l'acide lysergique à l'égard des acides forts nous a obligés, pour combiner l'acide lysergique à l' amino-alcool, à passer par le stade de l'hydrazide et de l'azide de l'acide lysergique. Enfin, la substitution à l' amino-propanol de radicaux basiques homologues ou analogues nous a donné toute une série de dérivés de l'ergobasine qui sont souvent très actifs². Les principaux d'entre eux figurent au tableau 2.

Tableau 2

Action sur l'utérus in situ (lapin) de l'ergobasine et d'autres amides de l'acide lysergique
(activité relative selon E. ROTHLIN)

Isomères de l'ergobasine

1. <i>l</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (<i>d</i> -ergobasine, ergobasine naturelle)	1,0
2. <i>d</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>l</i> -lysergique (<i>l</i> -ergobasine)	0,0
3. <i>d</i> -propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique	1,0

Homologues de l'ergobasine

4. éthanolamide de l'acide <i>d</i> -lysergique (nor-ergobasine)	0,3
5. (+)-butanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (méthyl-ergobasine)	1,3

¹ A. STOLL et A. HOFMANN, Z. physiol. Chem. 251, 155 (1938).

² A. STOLL et A. HOFMANN, Helv. chim. Acta 26, 944 (1943).

6. (+)-4-méthyl-pentanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (isopropyl-ergobasine)	0,3
--	-----

Phényl-ergobasines

7. <i>d</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique	env. 0,05
8. <i>l</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique .	1,0
9. <i>l</i> -nor-éphédrine de l'acide <i>l</i> -lysergique .	0,0
10. <i>d</i> -nor- ψ -éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique	0,4

Autres dérivés de l'ergobasine

11. 1,3-dioxy-propan-amide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (hydroxy-ergobasine) . .	0,7
12. <i>l</i> -N-benzyl-propanolamide-(2) de l'acide <i>d</i> -lysergique (N-benzyl-ergobasine) . .	env. 0,01
13. <i>l</i> -éphédrine de l'acide <i>d</i> -lysergique (N-méthyl-phényl-ergobasine)	0,3
14. diéthylamino-éthyl-amide de l'acide <i>d</i> -lysergique	env. 0,05
15. diéthylamide de l'acide <i>d</i> -lysergique . .	0,7

La dose d'ergobasine utilisée pour provoquer une contraction de l'utérus de lapine est de 50 à 100 γ par kg d'animal. Dans ce tableau, l'activité sur l'utérus *in situ* est rapportée à celle de l'ergobasine prise comme unité. Un simple coup d'œil montre que les dérivés de l'acide *l*-lysergique (N^{os} 2 et 9), autrement dit les antipodes optiques de l'acide lysergique naturel, sont tout à fait inactifs. Dans la série homologue qui commence par la nor-ergobasine (N^o 4) et se continue par l'ergobasine naturelle (N^o 1), la méthyl-ergobasine (N^o 5) et l'isopropyl-ergobasine (N^o 6), on constate d'abord une augmentation d'activité de 0,3 à 1 et à 1,3. Cette activité retombe à 0,3 quand on allonge encore la chaîne des carbones jusqu'à l'isopropyl-ergobasine. La méthyl-ergobasine, obtenue par synthèse partielle, a une action sur l'utérus encore plus forte et plus durable que l'ergobasine et c'est pour cette raison que ce premier produit de synthèse partielle a été introduit en thérapeutique. Il exerce une action efficace non seulement dans l'atonie utérine du *post partum*, mais encore comme ocytocique par voie gastrique, remplaçant les produits hypophysaires dans les périodes du début de l'accouchement¹.

Les alcaloïdes du type de l'ergotamine sont de nature plus complexe. G. BARGER et A. J. EWINS² avaient montré que la scission thermique de l'ergotoxine donne l'amide de l'acide diméthyl-pyruvique. Plus récemment W. A. JACOBS³ a obtenu à partir de l'ergotinine et de l'ergotamine, cette fois par scission alcaline, l'acide lysergique et parmi les autres constituants, deux acides aminés. L'un est toujours la *d*-proline, l'autre change avec chaque alcaloïde. Dans l'ergotamine par exemple, à côté de l'acide lysergique, de la *d*-proline et de l'ammoniac, il y a en outre de la *l*-phénylalanine et comme acide cétonique l'acide pyruvique non substitué. La

¹ A. BACHBAUER, Geburtshilfe u. Frauenheilk. 6, 278 (1944).

² G. BARGER et A. J. EWINS, J. chem. Soc. 97, 284 (1910).

³ W. A. JACOBS et L. C. CRAIG, J. Biol. Chem. 110, 521 (1935); J. org. Chem. 1, 245 (1936).

Composition de l'ergotamine d'après ces constituants trait:

acide lysergique	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂
acide pyruvique	C ₃ H ₄ O ₃
<i>l</i> -phénylalanine	C ₉ H ₁₁ O ₂ N
<i>d</i> -proline	C ₅ H ₉ O ₂ N
ammoniac	H ₃ N
	C ₃₃ H ₄₃ O ₉ N ₅
- 4 H ₂ O	H ₈ O ₄
ergotamine	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅

es alcaloïdes du type de l'ergotamine sont donc des polypeptides et c'est ce qui les différencie de tous les autres alcaloïdes utilisés en thérapeutique.

L'ergosine, isolée en 1936 par S. SMITH et M. TIMMIS¹, contient le même acide cétonique que l'ergotamine, mais la *l*-phénylalanine de l'ergotamine est remplacée par la *l*-leucine. *L'ergocristine*, isolée dans nos laboratoires en 1937², correspond à la formule indiquée par JACOBS pour l'ergotoxine, mais elle s'en différencie par son pouvoir de cristallisation. Voici les constituants de l'ergocristine³:

acide lysergique	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂
acide diméthyl-pyruvique. . .	C ₅ H ₈ O ₃
<i>l</i> -phénylalanine	C ₉ H ₁₁ O ₂ N
<i>d</i> -proline	C ₅ H ₉ O ₂ N
ammoniac	H ₃ N
	C ₃₅ H ₄₇ O ₉ N ₅
- 4 H ₂ O	H ₈ O ₄
ergocristine:	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅

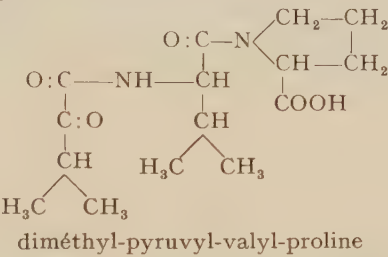
la comparaison des propriétés aussi bien chimiques que physiologiques de divers échantillons d'ergotoxine fait mettre en doute l'homogénéité de cet alcaloïde. Avec un procédé étudié particulièrement à cet effet, et utilisant les sels de l'acide di-(paratoluyl)-tartrique, nous avons pu séparer d'ergotoxines d'origines différentes, trois alcaloïdes homogènes et bien cristallisés⁴. Un de ces alcaloïdes était l'ergocristine, les deux autres étaient inconnus. Nous les avons nommés *ergokryptine* et *ergocornine*. Ces 3 alcaloïdes du groupe de l'«ergotoxine» se différencient par leurs propriétés physiques et chimiques et comme E. ROTHLIN⁵ l'a montré, également par leur propriétés physiologiques. Ceci explique que les anciennes données de la littérature sur les effets de l'ergotoxine aient varié.

Les trois alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine se différencient également par leurs constituants chimiques. L'acide aminé propre de l'ergocristine est la *l*-phényl-alanine, celui de l'ergokryptine est la *l*-leucine

¹ S. SMITH et G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. 396 (1937).
² A. STOLL et E. BURCKHARDT, Z. physiol. Chem. 250, 1 (1937).
³ A. STOLL, A. HOFMANN et B. BECKER, Helv. chim. Acta 26, 1602 (1943).
⁴ A. STOLL et A. HOFMANN, Helv. chim. Acta 26, 1570 (1943).
⁵ Communication personnelle, voir aussi J. BRÜGGER, Helv. physiol. et pharmacol. Acta 3, 117 (1945).

et celui de l'ergocornine est la *l*-valine. Les autres constituants se retrouvent dans les 3 alcaloïdes.

Nous sommes arrivés dernièrement à isoler dans son ensemble toute la *partie polypeptidique* contenant l'acide cétonique et les deux acides aminés. En outre, nous avons réussi, en partant de ces éléments, à en faire la synthèse — toutefois sous sa forme réduite — et, par conséquent, la preuve de sa constitution. Par l'action d'une molécule de soude caustique sur l'ergocornine, on a pu obtenir l'amide de l'acide lysergique et le composé suivant:



Ces opérations chimiques nous ont donné au moins l'ordre de succession des acides aminés: la proline se trouve toujours à l'extrémité distale, et les différents acides aminés: valine ou leucine ou phénylalanine, au milieu, entre l'acide cétonique et la proline.

Nous avons déjà vu que l'acide lysergique se transforme en acide isolysergique, son isomère, et inversement. A chaque alcaloïde déjà cité, fortement lévogyre dans le chloroforme correspond donc un isomère, fortement dextrogyre en solution chloroformique, et beaucoup moins actif que la forme lévogyre dérivant de l'acide lysergique. Ainsi à l'ergotamine, lévogyre en solution chloroformique, correspond l'ergotaminine (tableau 3) nettement dextrogyre dont l'activité n'est que d'un tiers de celle de l'ergotamine.

Tableau 3
Paires d'isomères des alcaloïdes naturels de l'ergot

	Formule	$[\alpha]_D^{20}$ dans le chloroforme
1. Groupe de l'ergotamine		
Ergotamine	$C_{33}H_{35}O_5N_5$	— 155°
Ergotaminine		+ 385°
Ergosine	$C_{30}H_{37}O_5N_5$	— 161°
Ergosinine		+ 420°
2. Groupe de l'ergotoxine		
Ergocristine	$C_{35}H_{39}O_5N_5$	— 183°
Ergocristinine		+ 371°
Ergokryptine	$C_{32}H_{41}O_5N_5$	— 187°
Ergokryptinine		+ 408°
Ergocornine	$C_{31}H_{39}O_5N_5$	— 188°
Ergocorninine		+ 409°
3. Groupe de l'ergobasine		
Ergobasine	$C_{19}H_{23}O_2N_3$	— 44°
Ergobasinine		+ 414°

A l'ergosine correspond l'ergosinine et aux alcaloïdes lévogyres du groupe de l'ergotoxine (ergocristine, ergokryptine, ergocornine) correspondent les isomères dextrogyres (ergocristinine, ergokryptinine, ergocorninine) comme on les trouve en proportions variables dans les préparations d'ergotinine, car l'ergotinine cristallisée elle-même n'est pas une substance homogène.

Toutes ces notions sur la composition et les parentés des alcaloïdes de l'ergot paraissent à première vue quelque peu compliquées. Cependant, on peut les classer selon un système simple, représenté dans le tableau 4.

2 molécules d'acétone et 2 molécules d'eau de cristallisation, forme sous laquelle elle fut isolée en 1918; c'était le premier alcaloïde de l'ergot de seigle obtenu à l'état de pureté et d'homogénéité.

La tendance aux associations moléculaires est aussi révélée par l'existence de combinaisons doubles formées de bases lévogyre et dextrogyre appartenant à la même paire ou à une paire d'isomères différents. Ce fut une erreur d'attribuer à de telles associations les caractères d'un alcaloïde nouveau («sensibamine», «ergoclavine»)¹.

Il n'y a que les alcaloïdes lévogyres dans le chloroforme qui forment des sels stables et parfaitement cristallisés. Comme les bases, à l'exception de l'ergo-

Tableau 4

Alcaloïdes de l'ergot à type polypeptidique

Éléments constitutifs de tous ces alcaloïdes: radical lysergique, NH₃, *d*-proline.

	Avec acide pyruvique: groupe de l'ergotamine		Avec acide diméthylpyruvique: groupe de l'ergotoxine	
	Avec acide lysergique	Avec acide iso-lysergique	Avec acide lysergique	Avec acide iso-lysergique
Avec <i>l</i> -phénylalanine	<i>Ergotamine</i> ⇌ <i>Ergotaminine</i> C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅		<i>Ergocristine</i> ⇌ <i>Ergocristinine</i> C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	
Avec <i>l</i> -leucine	<i>Ergosine</i> ⇌ <i>Ergosinine</i> C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅		<i>Ergokryptine</i> ⇌ <i>Ergokryptinine</i> C ₃₂ H ₄₁ O ₅ N ₅	
Avec <i>l</i> -valine			<i>Ergocornine</i> ⇌ <i>Ergocorninine</i> C ₃₁ H ₂₉ O ₅ N ₅	

Les alcaloïdes naturels de l'ergot, à condition d'être à l'état de pureté, sont des substances parfaitement cristallisées. Les méthodes biochimiques modernes permettent de les manipuler au laboratoire et industriellement comme d'autres produits naturels de poids moléculaire relativement élevé, si on a soin de tenir compte de leur sensibilité à la lumière, à l'oxygène de l'air et aux réactifs forts. Des procédés spéciaux¹ permettent d'extraire d'un kg d'ergot de seigle de qualité 1 à 2,5 g au maximum d'alcaloïdes du groupe ergotamine-ergotoxine, tandis qu'on ne peut en extraire que 30 à 50 mg d'ergobasine.

Les bases lévogyres en solution chloroformique, qui sont les plus actives, possèdent un pouvoir de cristallisation élevé, dû à leur tendance à s'associer aux solvants organiques de cristallisation (alcools, acétone, benzène, etc.). A l'air, ou dans un dessiccateur, les cristaux s'effleurissent facilement en perdant leurs dissolvants de cristallisation. Les clichés 1 à 6 montrent les cristaux des 6 alcaloïdes lévogyres dans le chloroforme, tels qu'ils se séparent de différents solvants. Ce sont tous les alcaloïdes les plus actifs de l'ergot isolés jusqu'à présent. La cristallisation de l'ergotamine dans l'acétone aqueuse est caractéristique. La base cristallise avec

basine, sont insolubles dans l'eau, on a recours en thérapeutique à leurs sels hydrosolubles, par exemple à leurs tartrates.

L'action des alcaloïdes du type de l'ergobasine (l'ergobasine elle-même, la méthylergobasine, etc.) se limite à la musculature lisse et n'a été utilisée en thérapeutique, jusqu'à maintenant, que pour provoquer des contractions utérines (voir page 252).

L'activité des alcaloïdes du type ergotamine est de nature complexe. De la vaste littérature comprenant plusieurs centaines de travaux expérimentaux traitant presque exclusivement de l'ergotamine, nous ne résumerons ici que les notions essentielles que nous classerons systématiquement. Nous distinguons entre:

- 1° l'action sur la musculature lisse (utérus, vaisseaux, estomac, intestin, etc.);
- 2° l'action inhibitrice sur les fonctions sympathiques du système végétatif.

On ne peut pas séparer aussi nettement l'action centrale et l'action périphérique.

C'est avant tout sur l'utérus, *in vivo* et *in vitro*, que se manifeste l'action sur la musculature lisse. Elle se caractérise par une élévation du tonus et un renforce-

¹ Cf. A. STOLL, Naturwiss. 11, 697, 702 (1923); Helv. chim. Acta 28, 1283 (1945).

¹ A. STOLL, J. Pharm. Chim. 28, 226 (1938).

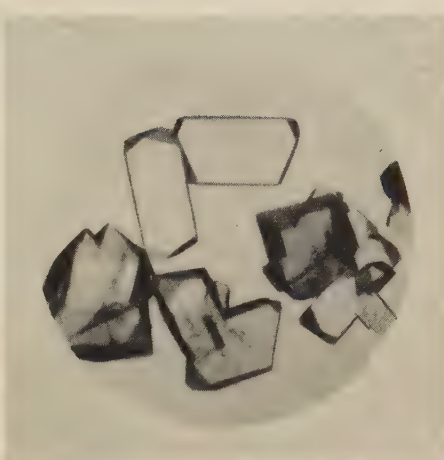
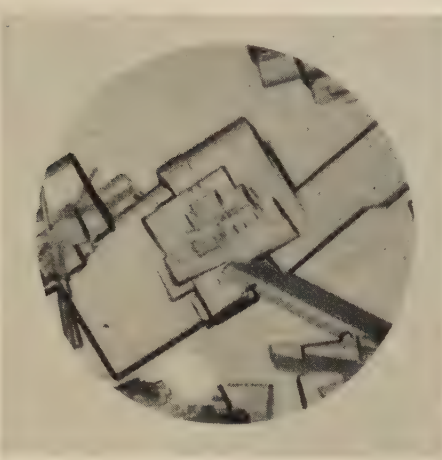


Fig. 1. Ergotamine (crist. dans l'acétone aqueuse). Fig. 2. Ergosine (crist. dans l'acétate d'éthyle). Fig. 3. Ergocristine (crist. dans le benzène).

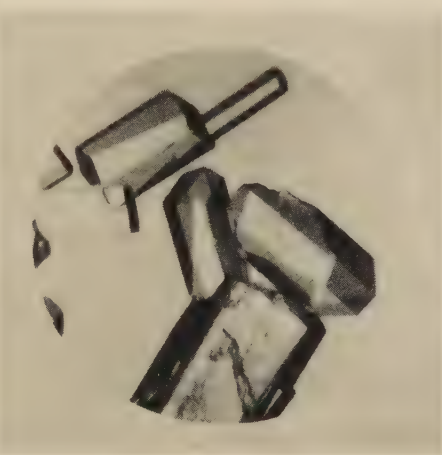


Fig. 4. Ergokryptine (crist. dans le benzène). Fig. 5. Ergocornine (crist. dans le benzène). Fig. 6. Ergobasine (crist. dans l'acétate d'éthyle).

ment des contractions rythmées qui, selon la voie d'administration, se manifestent après un temps de latence plus ou moins long et durent plusieurs heures. Chez la chatte gravide, l'administration gastrique ou sous-cutanée provoque l'avortement¹. Puisque l'utérus *in vitro* se contracte sous l'influence de l'ergotamine, le point d'attaque doit être périphérique et se localiser probablement au niveau des cellules musculaires elles-mêmes.

Cette action s'observe aussi sur le muscle lisse du système vasculaire. De petites doses d'ergotamine provoquent chez le lapin narcotisé une légère élévation persistante de la tension artérielle. Chez le chien et le chat sous narcose, des doses fortes ou faibles élèvent la tension artérielle¹. Il s'agit certainement dans ce cas d'une action musculaire directe, étant donné que l'action se manifeste même après l'élimination des centres vaso-moteurs.

Si on injecte à des chiens un quart de mg d'ergotamine par kg dans une artère des extrémités, il se pro-

duit une contraction vasculaire dans cette extrémité¹. Sur une jambe sympathectomisée², l'injection endoveineuse d'ergotamine rétrécit d'une façon durable les vaisseaux de la peau.

L'ergotamine provoque un miosis marqué chez le chat, par action directe sur le sphincter irien³.

L'action sympathicolytique des alcaloïdes du type de l'ergotamine se manifeste, comme l'a montré le premier E. ROTHLIN, sur les fonctions aussi bien excitées qu'inhibées par le sympathique. L'action la plus frappante est l'action antagoniste de l'adrénaline, stimulant du sympathique.

L'action adrénalino-inhibitrice de l'ergotamine sur des organes isolés se manifeste, par exemple, par l'inhibition de l'action adrénalinique sur des tronçons isolés de l'artère mésentérique du bœuf. D'autre part, l'action inhibitrice de l'adrénaline sur les artères coronaires est amortie par l'ergotamine. Sur l'oreille de lapin et

¹ T. GOTSEV, Arch. exp. Path. 197, 419 (1941).
² T. J. C. von STORCH, J. DUPE et R. JUNG, cité d'après von STORCH, Nervenarzt 10, 469 (1937).
³ F. F. YONKMAN, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 27, 1014 (1930); J. Pharmacol. and exp. Ther. 43, 251 (1931).

¹ E. ROTHLIN, Arch. int. Pharmacodyn. 27, 459 (1923); Zbl. Gynäk. 49, 914 (1925).

sur la patte postérieure de grenouille irriguées artificiellement, la vasoconstriction adrénalinique est supprimée par l'ergotamine et transformée en vasodilatation.

C'est l'action sympathicolytique sur l'utérus qui est la plus facile à mettre nettement en évidence. Les utérus de différents animaux réagissent à l'adrénaline, en partie par une contraction et en partie par un relâchement. Sur l'utérus de lapine qui appartient au premier groupe, on arrive à empêcher complètement l'action de l'adrénaline par l'ergotamine, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*¹. Cette action de l'ergotamine est si caractéristique qu'elle est employée dans la méthode de W. A. BROOM et A. J. CLARK² pour la titration biologique des préparations ergotées. Par contre, chez le cobaye, l'action inhibitrice de l'adrénaline sur l'utérus est supprimée par l'ergotamine. Comme nous l'avons déjà dit, l'ergotamine inhibe aussi bien les fonctions adrénériques excitées que les fonctions adrénériques inhibées. Il est facile de le mettre en évidence, particulièrement sur l'intestin grêle ou le gros intestin isolé. L'adrénaline arrête le mouvement rythmique de l'intestin grêle ou du gros intestin et le tonus diminue. Si, après avoir lavé l'organe, on administre d'abord de l'ergotamine, puis de l'adrénaline, l'action inhibitrice de cette dernière — qui devrait apparaître normalement — est entièrement supprimée par l'ergotamine³.

On peut encore plus nettement mettre en évidence l'action sympathicolytique sur la vésicule séminale de cobaye qui se contracte sous l'influence de l'adrénaline⁴. Nous en reparlerons plus loin.

O. LOEWI et E. NAVRATIL⁵ ont, eux aussi, utilisé l'ergotamine dans leurs recherches sur les substances vagues et sympathiques, sur des cœurs isolés de grenouilles et de crapauds.

Sur l'animal entier, l'action sympathicolytique et adrénalo-inhibitrice de l'ergotamine se manifeste de la même manière. L'action vasoconstrictrice et l'élévation de la tension artérielle provoquées soit par l'excitation électrique du sympathique (splanchnique), soit par l'adrénaline, sont inhibées ou inversées par l'ergotamine⁶.

L'excitation centrale du nerf dépresseur abaisse la tension artérielle du lapin. L'ergotamine, par voie veineuse empêche ce réflexe dépresseur, tandis que la belladone le renforce. Une dose d'ergotamine administrée après l'excitation réduit la diminution de la tension artérielle à un minimum. On peut en conclure que la partie périphérique centrifuge du réflexe dé-

presseur est commandée par le sympathique et non par le parasympathique¹.

L'asphyxie cérébrale déclenchée par pression carotidienne, provoque par excitation centrale du sympathique une élévation immédiate de la tension artérielle et, en même temps, une forte vasoconstriction. L'ergotamine empêche ces phénomènes, le diamètre des vaisseaux reste inchangé et, lorsqu'on pose une pince sur la carotide, la tension artérielle ne s'élève que très légèrement².

Dans les travaux fondamentaux de C. HEYMANS sur le réflexe sino-carotidien, où l'ergotamine fut aussi utilisée, C. HEYMANS, P. REGNIERS et J. J. BOUCKAERT³ concluent qu'à petites doses l'ergotamine a un point d'attaque *périphérique* et non central.

La question de savoir si l'ergotamine a aussi un point d'attaque sur les *centres régulateurs* du système neuro-végétatif fut longtemps controversée; aujourd'hui, on peut l'affirmer, grâce aux recherches minutieuses de W. R. HESS⁴, par exemple. Cet auteur a montré qu'après injection d'un mg d'ergotamine basique dans le ventricule latéral, ou dans le troisième ventricule du chat, il s'installe un sommeil d'une durée de 2 à 6 heures qui ressemble absolument au sommeil normal. L'animal dans l'attitude du sommeil, réagit à de légers chatouillements de l'oreille par un réflexe de défense et peut être réveillé passagèrement. Cette action hypnogène a été observée aussi par E. ROMINGER et E. KRÜGER⁵ chez des enfants, après injections sous-cutanées d'un dixième à un quart de mg d'ergotamine.

E. RIGLER et E. SILBERSTERN⁶ et d'autres ont montré que l'ergotamine abaisse la température et, tout particulièrement, si elle est administrée par voie intracranienne.

L'action hypoglycémiant de l'ergotamine se manifeste partiellement par voie centrale, mais surtout par voie périphérique. L'hyperglycémie adrénalinique expérimentale est inhibée ou supprimée par l'ergotamine dont la durée d'action, comme dans d'autres cas, dépasse celle de l'adrénaline. Par contre, l'action hypoglycémiant de l'insuline n'est pas nettement renforcée par l'ergotamine.

De nombreuses expériences cliniques parlent aussi en faveur d'une action centrale de l'ergotamine. Nous ne citerons ici que pour mémoire l'action contre la migraine, provoquée vraisemblablement par un mécanisme neuro-végétatif central.

¹ E. ROTHLIN, Zbl. Gynäk. 49, 914 (1925); Arch. Gynäk. 166, 89 (1937).

² W. A. BROOM et A. J. CLARK, Pharmaceut. J. 111, 89 (1923).

³ E. ROTHLIN, J. Pharmacol. 36, 657 (1929).

⁴ E. ROTHLIN, Rev. Pharmacol. 1, 212 (1929).

⁵ O. LOEWI et E. NAVRATIL, Pflüg. Arch. 193, 201 (1922); 217, 610 (1927).

⁶ E. ROTHLIN, J. suisse Méd. 52, 978 (1922).

¹ E. ROTHLIN, Klin. Wschr. 4, 1437 (1925).

² G. GANTER, Arch. exp. Path. 113, 129 (1926).

³ C. HEYMANS, P. REGNIERS et J. J. BOUCKAERT, Arch. int. Pharmacodyn. 39, 213 (1930).

⁴ W. R. HESS, Neur. u. psych. Abh. aus Schw. Arch. Neur. u. Psych., H. 2, S. 3 (1925).

⁵ E. ROMINGER et E. KRÜGER, Klin. Wschr. 11, 1096 (1932).

⁶ R. RIGLER et E. SILBERSTERN, Arch. exp. Path. 121, 1 (1927).

Les expériences cliniques avec les alcaloïdes de l'ergot¹ se sont limitées jusqu'à présent presque exclusivement à l'emploi d'ergobasine (ergométrine) et d'ergotamine. Si nous faisons une distinction entre la gynécologie et l'obstétrique — les plus anciennes indications de l'ergot de seigle — d'une part et la médecine interne et la neurologie d'autre part, nous voyons que cette division ne correspond pas exactement avec les données physiologiques envisagées plus haut, à savoir

1° l'action sur la musculature lisse

2° l'action sympathicolytique.

Dans l'involution utérine après l'accouchement, qui est accélérée par l'action constrictrice de l'ergotamine, ou dans les hémorragies de la ménopause et de la puberté, il se peut que l'ergotamine agisse aussi par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. De même, on pourrait admettre que l'effet direct sur la musculature lisse, par exemple dans le traitement de l'atonie gastrique et intestinale, joue un certain rôle à côté de l'action sympathicolytique qui est l'action principale.

C'est dans les hémorragies graves de l'atonie utérine², immédiatement après l'accouchement ou une césarienne³, que l'action de l'ergotamine sur la musculature lisse apparaît le plus nettement. On injecte $\frac{1}{2}$ à 1 cm³ de «Gynergène», c'est-à-dire un quart à un demi mg de tartrate d'ergotamine, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, dans les cas très graves par voie endoveineuse ou, dans les césariennes, directement dans le muscle utérin. Ces injections amorcent une contraction durable et arrêtent ou même préviennent les hémorragies. Dans les suites de couches ou après un avortement, pour favoriser l'involution utérine⁴, dans les ménorragies⁵ et les métrorragies, et dans les hémorragies de la ménopause⁶, l'administration quotidienne par voie gastrique de 2 à 4 mg de tartrate d'ergotamine est suffisante. Dans les indications qui suivent, il y a lieu d'observer la même posologie.

En médecine interne, c'est d'abord dans la maladie de Basedow⁷ qu'on a utilisé, avec des résultats nets, l'action sympathicolytique de l'ergotamine. Elle est capable de calmer l'excitation du système végétatif (le tremblement, les palpitations, la tachycardie) et d'abaisser le métabolisme de base. On administre aussi l'ergotamine à titre préventif avant les opérations de goître, pour combattre et la tachycardie déclenchée par des décharges d'adrénaline, et l'état d'anxiété. L'ergotamine («Gynergène») maîtrise les tachycardies thyrotoxiques⁸, celles purement nerveuses et paroxys-

tiques, ainsi que les tachycardies au cours des maladies infectieuses, comme la tuberculose par exemple. En cardiologie, l'ergotamine peut rendre aussi des services pour faire un diagnostic. Elle permet par exemple de différencier sur l'électrocardiogramme un trouble fonctionnel d'une lésion organique¹.

Nous ne ferons que mentionner l'action régularisatrice de l'ergotamine sur la motilité du tractus gastro-intestinal², ainsi que ses indications en dermatologie: l'urticaire³, le prurigo et le prurit⁴. On n'a pas encore pu expliquer l'influence favorable de l'ergotamine dans le traitement du zona⁵, maladie à virus.

La migraine⁶ est l'indication la plus importante en médecine interne et en neurologie. Que dans le déclenchement de la migraine, le sympathique joue un rôle, cela a été maintes fois admis et la confirmation en est fournie par le traitement avec l'ergotamine. On n'est pas encore entièrement au clair, cependant, sur les causes des céphalées migraineuses et sur les manifestations associées, vomissements par exemple. L'action de l'ergotamine sur la crise de migraine peut être qualifiée de spécifique, car les simples céphalées sont moins bien influencées. En général, une injection sous-cutanée de $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ mg est suffisante pour couper la crise de migraine en 10 à 30 minutes. Les résultats positifs atteignent une proportion de 90% par voie parentérale et de 60 à 70% par voie gastrique.

En psychiatrie, l'ergotamine donne des résultats frappants dans le traitement des états anxieux chez les déprimés hypersympathicotoniques⁷.

La liste des indications des alcaloïdes de l'ergot connues à ce jour est encore incomplète, malgré toutes ces citations; elle illustre cependant la diversité d'action qui intervient dans les processus hormonaux comme dans les fonctions du système neuro-végétatif.

Récemment, il a été possible d'attribuer à des groupes différents de la molécule l'action sur la musculature lisse et l'action inhibitrice des fonctions sympathiques.

Comme les alcaloïdes du type de l'ergobasine n'ont pas d'action sympathicolytique, on pouvait admettre que la chaîne polypeptidique des alcaloïdes du type de l'ergotamine était responsable de l'action sympathicolytique. Par hydrogénation partielle du radical de l'acide lysergique, on a pu confirmer cette hypothèse. Si, par hydrogénation, on sature la double liaison la plus facilement réductible du radical lysergique (voir la formule p. 251), tous les alcaloïdes perdent leur action sur

¹ O. NORDENFELT, Z. Kreisl. Forsch. 31, 761 (1939).

² M. CHIRAY et P. CHÈNE, Arch. mal. app. dig. et nutrit. 21, 590 (1931).

³ L. THÉVENOT, Lyon méd. 161, 339 (1938).

⁴ A. ACKERMANN, Münch. med. Wschr. 83, 1876 (1936).

⁵ V. FRIIS-MØLLER, Ugesk. Laeg. 102, 1119 (1940); A. STÖKLY, Schweiz. med. Wschr. 72, 1305 (1942).

⁶ W. G. LENNOX, Th. J. C. von STORCH et P. SOLOMON, Am. J. med. Sci. 192, 57 (1936); M. NEYROUD, Praxis 29, 531 (1940); Th. J. C. von STORCH, New Engl. J. Med. 217, 247 (1937); M. E. O'SULLIVAN, J. Am. med. Assoc. 107, 1208 (1936).

⁷ A. P. L. BELEY, Monde méd. 48, 51 (1938).

¹ Nous ne pourrions citer ici que quelques-unes des 650 publications cliniques sur l'ergotamine (Gynergène).

² H. GUGGISBERG, Helv. med. Acta 4, 13 (1937).

³ P. JUNG, J. suisse Méd. 51, 750 (1921).

⁴ J. E. TRITSCH, N. Y. State J. Med. 36, 1160 (1936).

⁵ H. BRUMBY, Ftschr. Med. 50, 462 (1932).

⁶ P. HÜSSY, Praxis 23, Nr. 37 (1934).

⁷ D. E. BRACE et L. C. REID, J. Pharmacol. 66 (1) mai (1939).

⁸ C. L. C. VAN NIEUWENHUIZEN, Ndl. Tsch. Geneesk. 84, 614 (1940).

la musculature lisse. L'ergobasine et ses homologues deviennent pratiquement des substances inactives, tandis que les alcaloïdes à caractère polypeptidique conservent leur action sympathicolytique.

Dans ses recherches, effectuées avec des méthodes sensibles, E. ROTHLIN¹ a comparé l'action sympathicolytique des alcaloïdes natifs du type de l'ergotamine et de leurs dérivés dihydrogénés, sur l'utérus de lapine et sur la vésicule séminale du cobaye. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 5.

d'ergotamine par kg pour le lapin. La quantité correspondante d'ergocristine est de 2,15 mg, celle d'ergocornine de 1,17 mg, et celle d'ergokryptine de 1,05 mg. Les alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine sont donc plus toxiques que l'ergotamine, ce que F. W. KAUFFMANN et H. KALK¹ avaient prouvé autrefois en montrant la moindre tolérance de l'«ergotoxine».

L'hydrogénation diminue la toxicité d'une manière frappante, comme le montre la dernière colonne du tableau. La dihydroergocornine, par exemple, est 30

Tableau 5
Action sympathicolytique de 4 alcaloïdes natifs et de leurs dérivés dihydrogénés
(Ergotamine = 1)

Utérus isolé de lapin				Vésicule séminale isolée de cobaye			
Alcaloïdes natifs		Alcaloïdes dihydrogénés		Alcaloïdes natifs		Alcaloïdes dihydrogénés	
Ergocornine	0,5	Ergotamine	2,25	Ergotamine	1	Ergotamine	7
Ergotamine	1,0	Ergocornine	2,5	Ergocornine	2	Ergocornine	25
Ergocristine	1,0	Ergocristine	3,5	Ergocristine	4	Ergocristine	35
Ergokryptine	1,5	Ergokryptine	5,0	Ergokryptine	4	Ergokryptine	35
Doses pour le test d'inhibition							
de l'adrénaline 1:20–100·10 ⁶				1: 0,5–2·10 ⁶			
des alcaloïdes 1:20–300·10 ⁶				1:20 –600·10 ⁶			

En considérant ces méthodes on voit que l'action des alcaloïdes sur ces deux organes ne permet pas d'établir un parallélisme d'action. Par exemple, l'ergocornine n'a que la moitié de l'activité de l'ergotamine sur l'utérus isolé de lapine, tandis qu'elle agit 2 fois plus fortement sur la vésicule séminale isolée de cobaye. Le tableau montre aussi nettement la forte différence d'activité qui caractérise les 3 alcaloïdes du groupe Ergotoxine: l'ergocornine, l'ergocristine et l'ergokryptine. C'est ainsi qu'on peut expliquer maintenant les observations antérieures de E. ROTHLIN qui montraient que les préparations d'ergotoxine d'origines diverses et, par conséquent de composition différente, agissaient différemment.

Dans tous les cas, les alcaloïdes dihydrogénés se sont montrés des sympathicolytiques plus puissants que les produits naturels. La partie inférieure du tableau montre que les concentrations nécessaires pour inhiber l'action pourtant si forte de l'adrénaline sont extraordinairement faibles. Sur la vésicule séminale, il suffit d'une proportion de 1:40 à 1:1200 de la concentration en adrénaline.

Le tableau 6 expose les données toxicologiques selon E. ROTHLIN². La dose mortelle moyenne, c'est-à-dire la dose injectée par voie veineuse qui tue la moitié des animaux d'expérience, est de 3,55 mg

fois moins toxique que l'ergocornine. Chez le chien et le chat, en même temps que diminue la toxicité, les phénomènes d'excitation nauséuse diminuent aussi. Pour les dérivés dihydrogénés ils sont de 6 à 8 fois plus faibles. L'action des alcaloïdes sur la température

Tableau 6
Toxicité chez le lapin des alcaloïdes administrés par voie veineuse

Alcaloïdes	Dose mortelle pour 50% des animaux en mg/kg	Rapport de toxicité entre les alcaloïdes natifs et leurs dérivés dihydrogénés
Ergotamine . . . Dihydroergotamine	3,55 25,00	1:7
Ergocristine . . . Dihydro- ergocristine . .	2,15 27,00	1:12,6
Ergokryptine . . Dihydro- ergokryptine . .	1,05 20,50	1:19,5
Ergocornine . . . Dihydro- ergocornine . .	1,17 35,00	1:30

¹ E. ROTHLIN, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 2, C 48 (1944); J. BRÜGGER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 3, 117 (1945).

² Communication personnelle.

¹ F. W. KAUFFMANN et H. KALK, *Z. ges. exp. Med.* 36, 344 (1923).

du corps et sur la circulation¹ est également modifiée d'une façon favorable par l'hydrogénation.

L'action sympathicolytique des dérivés dihydrogénés peut être mise en évidence aussi bien sur l'organe isolé que sur l'animal entier narcotisé ou non. Comme il n'y a pas d'action directe sur la musculature lisse et que la toxicité est peu importante, l'action sympathicolytique apparaît sous sa forme pure et complète. C'est ce que révèle particulièrement bien la tension artérielle, où l'inversion de l'adrénaline peut être obtenue par de petites doses et à coup sûr.

On ne peut naturellement pas en tirer des conclusions immédiates pour l'action sur l'organisme humain. C'est la clinique seule qui peut décider. Les *résultats cliniques* obtenus à ce jour avec les dérivés dihydrogénés de l'ergot de seigle, sont tout à fait encourageants. Dans les troubles du déséquilibre neuro-végétatif, avant tout dans la migraine essentielle, ces dérivés administrés par voie gastrique, et dans les crises aiguës par voie parentérale, ont donné des résultats plus frappants encore que l'ergotamine. A cette action plus forte s'ajoute encore une meilleure tolérance, ce qui permet sans autre l'injection veineuse. Un travail récent de la Clinique Mayo² sur le traitement de la migraine par la *dihydroergotamine* fait ressortir l'excellente action de ce produit et surtout sa bonne tolérance. Il insiste en particulier sur l'avantage qu'elle présente de n'avoir aucune action sur la musculature lisse. Chez la femme, pendant la menstruation, par exemple, elle n'a pas les inconvénients de l'ergotamine. Il faudra encore attendre le résultat d'expériences cliniques approfondies pour savoir lequel des alcaloïdes dihydrogénés, purement sympathicolytiques, possède les plus grands avantages thérapeutiques.

L'utilisation croissante de produits ergotés, due à son emploi toujours plus étendu, a raréfié la drogue sur le marché. L'offre a en outre diminué pour des raisons en partie imputables à la guerre. D'ailleurs, certaines régions de l'Europe, le nord de la Hongrie, la Pologne et la Suède, ne fournissent que des récoltes de qualité médiocre qui ne contiennent qu'un minimum de principes actifs et qui ne permettent pas, par conséquent, un rendement industriel rationnel. Nos laboratoires ont entrepris, il y a des années déjà, la culture de l'ergot par l'infection artificielle de l'épi de seigle³. Par des méthodes de microanalyse appropriées, nous pouvons déterminer colorimétriquement la teneur en alcaloïdes d'un seul sclérote, ce qui permet de sélectionner des variétés à haute teneur en alcaloïdes.

Le champignon, cultivé sur des milieux riches en hydrocarbures, dans des éprouvettes de large dia-

mètre (fig. 7, 8), forme des conidies en grande quantité (fig. 9). On en fait une suspension aqueuse qu'on injecte dans les épis de seigle avant la floraison. Ce procédé est appliqué grâce à une machine spéciale dans laquelle les épis entrent en contact avec des aiguilles, fixées sur un cylindre (fig. 10, 11, 12). On peut aussi faire cette opération à la main avec un appareil porteur d'aiguilles à rainures (fig. 13, 14). Environ 10 à 15 jours plus tard se forme sur les épis un miélat (fig. 15) farci de conidies qui répand l'infection par contact. Si le temps est humide et chaud, il se forme sur les champs de seigle infectés de cette manière une quantité considérable de sclérotas bruns (fig. 16), permettant peu avant la récolte de seigle, de cueillir à la main (fig. 17) 200 kg et plus d'ergot par hectare.

Cette culture artificielle de l'ergot nous a fourni dans les bonnes années plus de 20000 kg d'ergot de qualité, nous permettant de couvrir une partie notable de nos besoins. La culture permet de sélectionner des souches de champignons riches et virulentes qui donnent un ergot à la fois à haute teneur alcaloïdique et contenant encore ceux des alcaloïdes qui sont les plus intéressants pour la thérapeutique.

L'ergot de seigle, par ses nombreuses substances très actives aux effets multiples, offre des possibilités thérapeutiques extrêmement variées. Pour l'instant, en utilisant encore des produits naturels, on arrive par synthèse partielle ou en faisant subir des modifications chimiques à la molécule, à augmenter le nombre des corps actifs. On réussit ainsi à séparer du complexe des effets des alcaloïdes naturels, certaines actions particulièrement intéressantes, par exemple un *effet purement utérin* ou *purement sympathicolytique*. Cette évolution permet de plus en plus au médecin de choisir pour chaque domaine d'indications le produit correspondant le mieux au but qu'il s'est proposé.

Summary

The specific action of ergot is ascribed to six pairs of alkaloids (vide Table 3), isolated so far from ergot of rye. In these pairs the isomerides which are laevorotatory in chloroform are always highly active. Chemical investigation of the alkaloids of the ergotamine and ergotoxine groups has shown them to be polypeptides and has rendered possible a simple systematic classification (vide Table 4).

The results of pharmacological and clinical investigations on alkaloids of ergot, dealing mostly with ergobasine (ergometrine) and ergotamine, are discussed, while special stress is laid on the following two different modes of action:

1. Action on smooth muscle (uterus, bloodvessels, stomach, intestine, etc.), exhibited by ergobasine as well as by alkaloids of the ergotamine group.

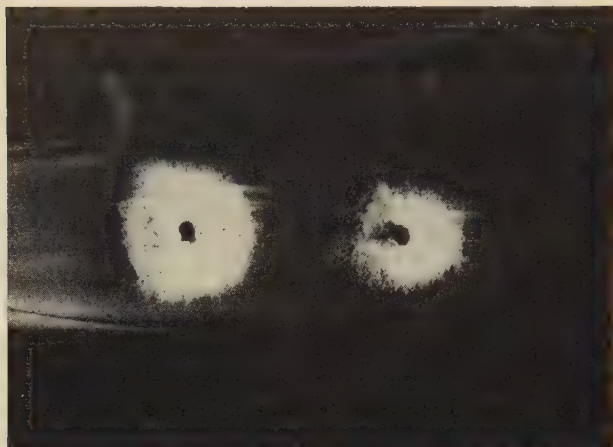
2. Inhibitory action on sympathetic functions of the vegetative nervous system, shown only by ergot alkaloids of polypeptide structure.

Ergobasine, and its homologues prepared by way of

¹ E. ROTHLIN, Helv. physiol. pharmacol. Acta 2, C 48 (1944).

² B.T. HORTON, G.A. PETERS et L.S. BLUMENTHAL, Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 20, 241 (1945).

³ A. STOLL, Altes und Neues über Mutterkorn, Mitt. Naturforsch. Ges. Bern 45 (1942); A. STOLL et A. BRACK, Pharm. Acta Helv. 19, 118 (1944) et Ber. schweiz. bot. Ges. 54, 252 (1944).



En haut:

Fig. 7. Cultures de *Claviceps purpurea* sur agar. Mycélium âgé de 5 jours environ.



A gauche:

Fig. 8. Chambre-étuve contenant des cultures prêtes à l'envoi.

En bas:

Fig. 9. Conidies de *Claviceps purpurea* (grossissement 800).

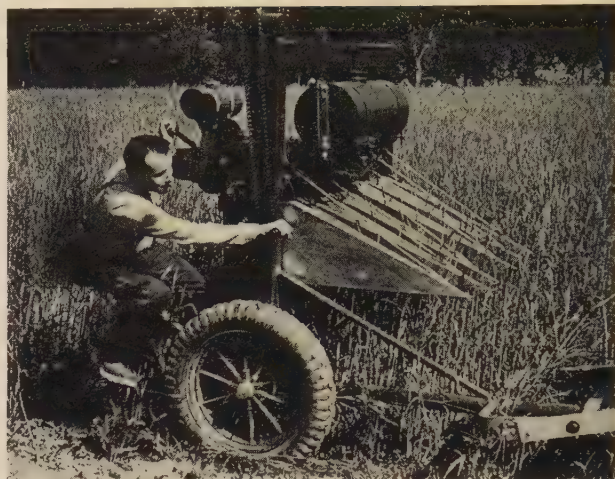
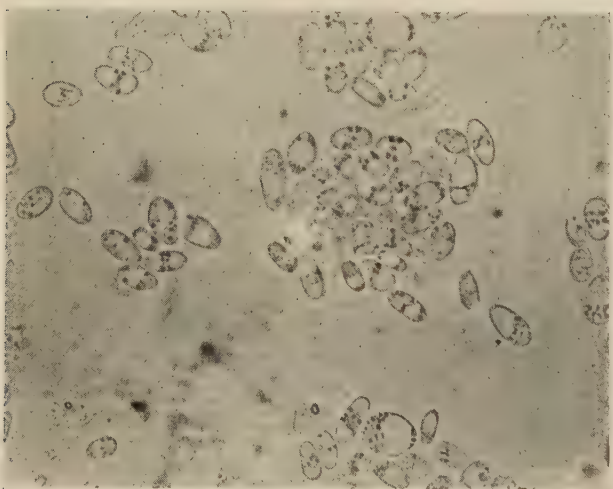


Fig. 10. Machine à inoculer. Elle est montée sur un cadre à deux roues, tirée par un cheval. Des sentiers à l'écartement des roues sont ménagés dans le champ. Un assemblage de triangles, visible sur la figure, guide les épis vers des tambours doubles, dont l'un est hérissé d'aiguilles à rainures qui transpercent l'épi en plusieurs points. Le liquide d'infection contenu dans un grand réservoir est conduit automatiquement aux aiguilles; l'excédent est récupéré et ramené par la pompe dans le réservoir. Un moteur placé à l'arrière actionne la pompe et les tambours. Par un jeu de leviers, le conducteur assis sur la machine, amène le système inoculateur au niveau des épis.



Fig. 11. Machine à inoculer en action.



Fig. 12. Inoculation mécanique de vastes superficies; remarquer les sentiers (Domaine de Burghof, Sumiswald).



Fig. 13/14.
Inoculation à la planchette. Elle mesure 13×18 cm et porte de nombreuses aiguilles à rainure longitudinale qui, par immersion, se remplissent de liquide à injecter. Au moyen d'une seconde planchette nue, on presse les épis à infecter contre les aiguilles. Après cette pression, les épis sont arrachés des aiguilles par une planchette munie de ressorts, percée de trous pour laisser passer les aiguilles, et fixée à la planchette porteuse d'aiguilles. Ces dernières se mouillent à leur passage dans les trous et n'ont besoin d'être replongées dans le liquide que toutes les 10 à 12 opérations.



Fig. 14.



A gauche:
Fig. 15.
Epis de seigle infectés avec formation de miélat.



Fig. 16.
Epi de seigle avec 32 sclérotés, infecté artificiellement.



A droite:
Fig. 17.
Cueillette de l'ergot mûr.

partial synthesis, are compounds which act specifically on the uterus only. Hydrogenation of one double bond of their molecule causes all alkaloids to lose their action on smooth muscle, whereas alkaloids of the ergotamine group retain their inhibitory properties on the autonomous nervous system. These may even be increased by the process. Hydrogenation of these alkaloids has thus rendered possible the preparation of active compounds, endowed with inhibitory pro-

perties only and therefore better tolerated. Clinical investigation has shown the usefulness of the dihydro-compounds, especially of dihydro-ergotamine (e. g. in the treatment of migraine).

Consumption of ergot has risen considerably owing to the growing number of indications and cultivation of ergot has therefore been undertaken by artificial infestation, the various operations of which can be seen in the accompanying illustrations.

Phagocytes, phagocytose et défense de l'organisme contre les infections

Notions classiques et données nouvelles

Par A. BOIVIN et A. DELAUNAY, Paris — Garches

On doit à un génial naturaliste, METCHNIKOFF¹, la découverte des phagocytes et la démonstration du rôle capital que jouent ces curieuses «*cellules qui mangent*» dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes.

Les phagocytes sont des cellules capables d'appréhender des particules, de les englober en plein cytoplasme et enfin — du moins lorsque leur nature s'y prête — de les détruire en leur faisant subir une digestion intracellulaire. Ainsi que METCHNIKOFF l'a montré, les phagocytes se rencontrent chez les animaux les plus divers, pour y jouer des rôles fort variés. Ils interviennent dans la nutrition de certains êtres pluricellulaires inférieurs, comme les coelentérés et les spongiaires, pendant que de nombreux protozoaires (amibes, infusoires, etc.) se nourrissent par phagocytose, en capturant de minuscules proies qui sont souvent représentées par des bactéries. Les phagocytes assurent l'élimination des cellules appelées à disparaître au cours de ces grands remaniements de l'organisme qui caractérisent les métamorphoses des insectes, des batraciens, etc. Dans toute l'échelle animale, des êtres pluricellulaires les plus inférieurs à l'homme, ils remplissent constamment un véritable service de nettoyage de l'organisme, en détruisant non seulement les cellules devenues inutiles, mais encore toutes celles que le travail physiologique a usées ou qui viennent à mourir sous l'effet d'une action nocive quelconque s'exerçant sur elles². Enfin, dans toute

l'échelle animale également, ils exercent un effet protecteur contre les micro-organismes pathogènes: bactéries, protozoaires, etc. qui tentent d'envahir les tissus; avec plus ou moins d'efficacité d'un cas à l'autre, ces micro-organismes sont capturés et sont détruits par les phagocytes. C'est ce dernier aspect de la fonction phagocytaire qui va retenir maintenant toute notre attention.

Nous allons résumer les notions classiques concernant la morphologie et la physiologie des divers phagocytes, telles qu'elles résultent des travaux de METCHNIKOFF et de ses nombreux continuateurs. Puis nous exposerons des faits nouveaux, qui ont été mis récemment en évidence dans nos laboratoires du Service de Recherches immunologiques de l'Institut Pasteur¹.

A) Morphologie et physiologie des divers phagocytes

Dès qu'elles trouvent accès dans l'organisme, les bactéries pathogènes se heurtent à l'armée des phagocytes, sorte de gendarmerie cellulaire toujours prête à entrer en action. Chez l'homme et chez les animaux supérieurs, les phagocytes comprennent des éléments libres et mobiles et des éléments fixés.

Les premiers sont représentés essentiellement par les leucocytes polynucléaires ou microphages² et par

¹ ELIE METCHNIKOFF est né en Russie près de Kharkov, il y a juste un siècle (1845). Une partie très importante de sa carrière scientifique se déroula à Paris, dans le cadre de l'Institut Pasteur. C'est là qu'il mourut en 1916. Il fut lauréat du Prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité.

² Ainsi par exemple, comme on l'a découvert depuis METCHNIKOFF, des phagocytes capturent et détruisent sans trêve les vieux globules rouges du sang, alors que la moelle osseuse élabore constamment de nouveaux globules, pour les jeter dans le torrent sanguin. L'hémoglobine des globules est détruite; son fer est mis en circulation pour servir à la resynthèse de l'hémoglobine dans la moelle osseuse et la partie organique de sa molécule donne naissance à de la bilirubine, que le foie retire du sang pour l'éliminer avec la bile.

¹ Nous nous faisons un devoir de rendre hommage, ici, à la générosité conjugée de l'Institut Pasteur et de la Fondation Rockefeller, qui nous a permis d'effectuer nos travaux, ainsi qu'à l'aide précieuse que nous ont apportée nos collaborateurs: Mme LEHOUT, Mlle PAGÈS, Mme DELAUNAY, Mme DOUCET, Mlle LIPARDY, M. SARCIRON, M. VENDRELY et M. LASFARGUES, appartenant les uns aux cadres de l'Institut Pasteur, les autres au Centre national de la Recherche scientifique.

² De façon plus précise, il s'agit des leucocytes polynucléaires «neutrophiles», caractérisés par les nombreuses et fines granulations à affinité neutrophile se rencontrant dans leur cytoplasme. Ce sont, de beaucoup, les leucocytes polynucléaires les plus répandus dans l'organisme. On connaît des polynucléaires acidophiles (ou éosinophiles) et des polynucléaires basophiles, mais les uns et les autres ne sont que des phagocytes peu actifs; au surplus, ils sont peu nombreux, aussi bien dans le sang que dans les tissus en inflammation.

les macrophages. Le leucocyte polynucléaire est une cellule mesurant 10 à 15 μ de diamètre; dans un cytoplasme abondant, il montre un noyau unique et très profondément lobé (d'où le qualificatif courant, mais inexact, de polynucléaire). Il se forme dans la moelle osseuse et passe de là dans le sang: normalement, on

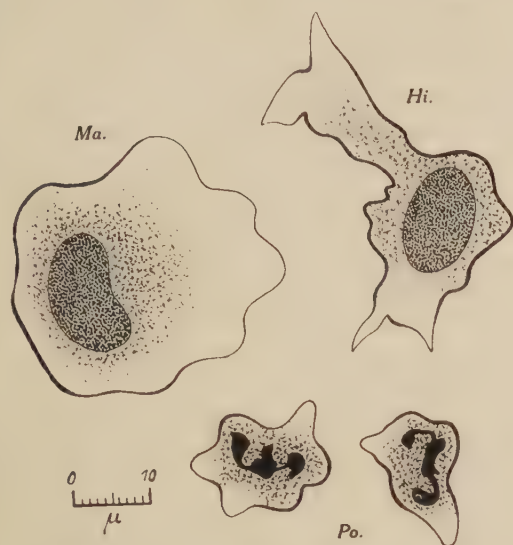


Fig. 1. *Phagocytes libres*. Deux polynucléaires (Po.) avec leur noyau profondément lobé et la déformation de leur corps par des pseudopodes (mouvement amiboïde); un histiocyte (Hi.) et un macrophage (Ma.) avec son noyau arrondi et sa membrane ondulante périphérique.

trouve dans le sang humain de 6000 à 8000 leucocytes (ou globules blancs) par mm^3 , dont les deux tiers sont représentés par des polynucléaires. Au niveau des tissus infectés, le polynucléaire peut franchir la très mince paroi endothéliale des capillaires sanguins, pour passer dans la substance fondamentale du tissu conjonctif; c'est le processus de la diapédèse, connu depuis COHNHEIM, mais dont il était réservé à METCHNIKOFF de révéler la signification. Le macrophage est beaucoup plus volumineux (30 à 50 μ); il comporte un noyau plus ou moins arrondi, noyé dans un cytoplasme abondant. Il semble résulter soit de la mobilisation d'une cellule particulière du tissu conjonctif, l'histiocyte, soit de la transformation et de la mobilisation d'une cellule conjonctive banale ou fibrocyte, soit enfin de l'évolution, *in situ*, d'un leucocyte mononucléaire¹ venu du sang par diapédèse (MAXIMOW, VON MOLLENDORFF, etc.). Quant aux phagocytes fixés, il s'agit de cellules bordant d'un revêtement très discontinu les capillaires sanguins ou encore les espaces lymphatiques de certains organes: foie (cellules de KUPFFER), rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, etc.; de ce fait, ces phagocytes se trouvent, en quelque sorte, postés en embuscade sur le trajet de la circulation sanguine et lymphatique.

¹ Les leucocytes mononucléaires (à noyau arrondi) comprennent diverses variétés; ils se forment dans les organes lymphoïdes: rate, ganglions lymphatiques, etc.

Tant qu'ils demeurent en suspension dans un liquide, les polynucléaires restent grossièrement arrondis, mais dès qu'ils entrent en contact avec un solide, ils rampent à la surface de ce dernier, grâce à des déformations continues de leur corps, avec émission et rétraction de pseudopodes, à la manière des amibes. Lorsqu'au hasard du mouvement amiboïde, un pseudopode vient à rencontrer une particule, il s'accôle à elle, l'englobe bientôt en pleine masse cytoplasmique; on dit qu'il y a phagocytose. Une petite vacuole se creuse dans le cytoplasme, autour de la particule, qui, lorsqu'elle est constituée par une matière digestible, ne tarde pas à disparaître sous l'action des enzymes cellulaires. Il en va ainsi, en particulier, des bactéries. Les macrophages se meuvent non pas par des pseudopodes proprement dits, mais par une membrane ondulante bordant la périphérie du cytoplasme; cette membrane n'est qu'une différenciation temporaire du cytoplasme, qui varie d'un moment à l'autre dans sa forme et son étendue.

Les macrophages sont des phagocytes encore plus puissants que les polynucléaires, car ils capturent et détruisent non seulement les bactéries, mais en outre les cellules usées ou mortes. Le même pouvoir phagocytaire énergique se retrouve chez les cellules fixées, qu'elles soient en contact avec le sang ou avec la

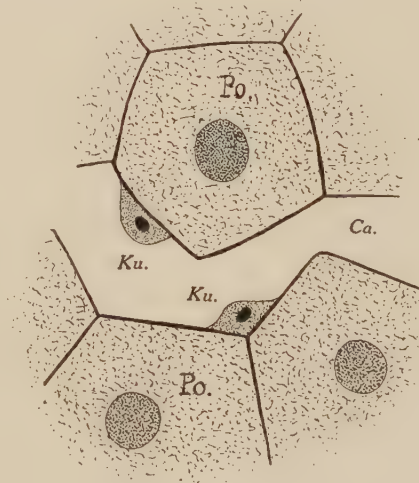


Fig. 2. *Phagocytes fixés*. Exemple: les cellules de KUPFFER (Ku.) du foie (Po. = les grandes cellules polyédriques du parenchyme hépatique; Ca. = la lumière d'un capillaire sanguin hépatique, avec son aspect anfractueux; ce capillaire est figuré vide de sang. Noter que les grandes cellules polyédriques sont en contact direct avec le sang, sans interposition d'un endothélium: les cellules de KUPFFER ont la valeur d'une paroi capillaire très discontinue).

lymphe. Mais de plus, histiocytes-macrophages et phagocytes fixés jouissent de propriétés colloïdopexiques très marquées: ils fixent avec intensité les colloïdes, en particulier les matières colorantes colloïdales (bleu trypan, rouge Congo, azoprotéines, etc.), ce qui permet de les mettre facilement en évidence. On a

pris l'habitude de rapprocher les divers phagocytes à pouvoir colloïdopexique puissant, pour en faire, au total, le système réticulo-endothélial (ASCHOFF).

La facilité avec laquelle des bactéries sont phagocytées varie beaucoup: 1° avec l'espèce microbienne et même avec la variante en jeu; 2° avec le type de



Fig. 3. Phagocytose des bactéries par les polynucléaires. 1—5 stades successifs de la phagocytose d'une bactérie. 1 un pseudopode se dirige vers une bactérie et va bientôt s'accoler à elle; 2 la bactérie est englobée en plein cytoplasme; 3 une vacuole se creuse autour d'elle; 4 la bactérie se désagrége sous l'action des enzymes cellulaires; 5 la bactérie a été totalement digérée; noter la continuelle déformation du polynucléaire (mouvement amiboïde). Deux polynucléaires ayant capturé de nombreuses bactéries: 6 des microcoques; 7 des bacilles qui sont en voie de digestion intracellulaire.

phagocytes et avec l'espèce animale que l'on considère. Toute bactérie capturée n'est pas nécessairement détruite: ainsi les polynucléaires appréhendent assez facilement les bacilles de la tuberculose, sans parvenir pourtant à les tuer; bien au contraire, ce sont les polynucléaires qui succombent en règle générale; les macrophages, par contre, parviennent à détruire les bacilles de la tuberculose qu'ils ont phagocytés. Chez le sujet infecté, les polynucléaires du sang et les phagocytes fixés embusqués le long des capillaires sanguins et des espaces lymphatiques de certains organes, englobent les bactéries qui circulent dans le sang et dans la lymphe. Pendant ce temps, les polynucléaires venus du sang par diapédèse et les macrophages s'attaquent aux microbes ayant pénétré dans l'intimité des tissus.

Là où des bactéries ont trouvé accès dans un organe, on note une réaction particulière: un état inflammatoire s'installe. Les vaisseaux sanguins sont dilatés, la substance fondamentale du tissu conjonctif est gonflée par du liquide venu du sang (œdème), des polynucléaires plus ou moins nombreux passent, par diapédèse, du sang dans les espaces intervasculaires, des histiocytes se mobilisent en macrophages, d'autres macrophages résultent de l'évolution de leucocytes mononucléaires venus du sang. L'intensité de l'appel des polynucléaires, au niveau des foyers bactériens, varie beaucoup selon l'espèce microbienne en jeu:

ainsi par exemple, tandis que le staphylocoque provoque un énorme appel leucocytaire, le bacille du charbon n'attire que très peu de leucocytes. Lorsque l'appel est important, il se forme du pus, constitué par l'accumulation d'un nombre colossal de polynucléaires, dont les uns sont encore vivants, dont beaucoup ont succombé, en particulier sous l'action de certaines toxines microbiennes dont nous parlerons bientôt. Dans les processus aigus, les macrophages interviennent surtout en fin d'infection: ils phagocytent alors les dernières bactéries et aussi toutes les cellules mortes, en particulier les leucocytes morts; ils nettoient, pourrait-on dire, le champ où la bataille s'est livrée entre microbes et polynucléaires et préparent le terrain aux processus de régénération et de cicatrisation. Lorsque leur rôle phagocytaire est terminé — faute de proies disponibles — ils s'immobilisent en histiocytes ou encore se transforment en fibrocytes capables d'élaborer du nouveau tissu conjonctif. Dans les infections chroniques, il arrive souvent que les macrophages occupent le premier plan de la scène. Ainsi en va-t-il, par exemple, dans le cas de l'inflammation tuberculeuse: la réaction cellulaire comporte essentiellement des éléments rappelant les plus petits leucocytes mononucléaires du sang (lymphocytes), et des macrophages ayant évolué en cellules «épithélioïdes» et en cellules «géantes» multinucléées (plusieurs noyaux bien distincts, disposés généralement en couronne ou en fer à cheval); ces macrophages transformés se montrent capables de détruire les bacilles de la tuberculose, par phagocytose; leur apparition paraît être condi-

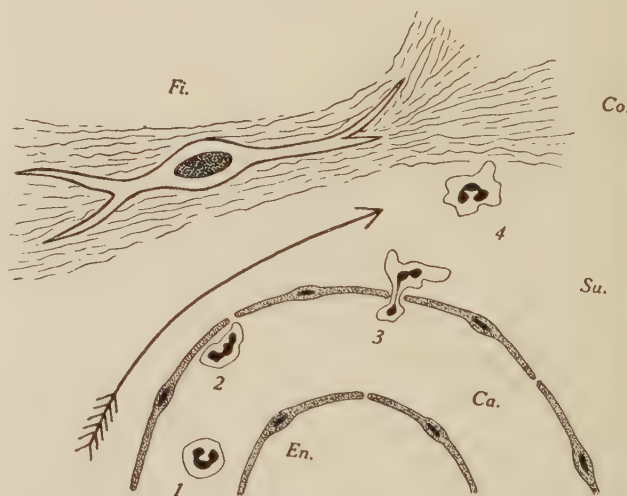


Fig. 4. La diapédèse des polynucléaires. 1—4 temps successifs de la diapédèse d'un polynucléaire, dans une région en proie à l'inflammation. 1 le polynucléaire, arrondi, est libre dans la lumière, dilatée, du capillaire sanguin (Ca.) bordé par des cellules endothéliales très plates (En.); 2 le polynucléaire s'accôle à la paroi du capillaire, rampe contre elle et vient insérer un pseudopode entre deux cellules endothéliales; 3 en s'étirant très fortement, le polynucléaire passe de la cavité vasculaire à l'atmosphère périvasculaire, représentée par la substance fondamentale du tissu conjonctif (Su.), gonflée par l'œdème; 4 le polynucléaire chemine dans cette atmosphère périvasculaire, en venant, par exemple, ramper à la surface des fibres conjonctives (Co.) et des fibrocytes (Fi.).

onnée par certaines matières lipidiques et surtout par certaines matières protéidiques *insolubles*, élaborées par les bacilles (SABIN, BOISSEVAIN, LAPORTE).

Après ce rappel de notions ayant acquis droit de cité dans la science, nous voudrions exposer un certain nombre de faits nouveaux, dont la plupart ont été mis récemment en évidence dans notre laboratoire. Ils concernent essentiellement le déterminisme de l'appel des polynucléaires aux points infectés: nous avons reconnu l'existence de substances d'origine microbienne, qui, les unes, provoquent la diapédèse et les autres l'entravent. Quant au déterminisme exact de la mobilisation des histiocytes en macrophages, il demeure encore fort obscur.

B) Substances d'origine bactérienne qui provoquent l'appel des leucocytes

On savait, depuis longtemps, que non seulement les bactéries vivantes, mais encore les bactéries mortes et leurs autolysats attirent énergiquement les polynucléaires, à l'endroit où l'on vient à les injecter dans un tissu, dans le derme par exemple. Nous avons entrepris l'inventaire des constituants microbiens responsables de cette action¹.

La propriété d'appeler les polynucléaires est assez banale: elle est dévolue à de nombreuses matières organiques, en particulier aux substances glucidiques et protéidiques macromoléculaires (polysaccharides et protéines) d'origine animale ou végétale. Mais elle



Fig. 5. Les cellules qui dominent dans l'inflammation tuberculeuse. L. cellules lymphoïdes, analogues aux lymphocytes du sang; E. macrophages transformés en cellules épithélioïdes; G. cellule géante résultant soit de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, soit de divisions répétées du noyau d'une cellule épithélioïde (on discute encore à ce sujet).

atteint un très haut degré d'intensité avec les protéines microbiennes et plus encore avec les polysaccharides microbiens. Les protéines et les nucléoprotéines sont les constituants quantitativement les plus importants des cellules bactériennes; elles se libèrent au cours de l'autolyse des germes. Des polysaccharides se rencontrent chez de nombreuses bactéries; ce sont eux qui, souvent, sont responsables de la «spécificité sérologique» des différentes espèces bactériennes et même des «types antigéniques» particuliers qu'on peut distinguer dans une même espèce². Les polysaccharides

— qui peuvent représenter, selon le cas, 1, 2, 5, 10, quelquefois 20 pour 100 du poids sec des microbes — occupent généralement une situation superficielle dans la cellule bactérienne; ils se libèrent déjà à partir des germes vivants, mais surtout à partir des germes morts et en voie d'autolyse. A l'unité de poids, ce sont les polysaccharides microbiens qui appellent le plus activement les polynucléaires. Mais précisons tout cela sur un exemple.

Vient-on à inoculer, dans le derme d'un cobaye, des staphylocoques vivants ou des staphylocoques tués par la chaleur? On provoque un vigoureux appel local de polynucléaires, tournant à la suppuration. Afin d'en juger, il suffit de prélever, quelques heures après l'inoculation, le lambeau de peau intéressé, puis de le débiter en coupes selon la technique usuelle des histologistes: le tissu conjonctif sous-épidermique se montre infiltré par des myriades de polynucléaires. Or, le même résultat peut être obtenu en injectant, en solution dans un peu d'eau, quelques dixièmes de milligramme de la nucléoprotéine ou quelques centièmes de milligramme du polysaccharide spécifique qu'on a préalablement isolés d'un autolysat de staphylocoques, par des fractionnements chimiques appropriés. Une injection témoin de solution saline physiologique ne provoque jamais qu'une diapédèse très légère, ne tournant aucunement à la suppuration.

Bien plus actifs, à l'unité de poids, que les matières protéidiques, susceptibles — contrairement à ces dernières — de se libérer déjà à partir des cellules microbiennes encore vivantes, les polysaccharides bactériens apparaissent comme étant les agents principaux de l'appel des polynucléaires. Ils semblent se rencontrer chez à peu près toutes les bactéries à «Gram positif»¹. Ils existent, en particulier, chez ces puissants pyogènes que sont les staphylocoques, les pneumocoques, etc. Ils existent également chez les bacilles de la tuberculose et se montrent responsables de l'épisode initial et fugace à polynucléaires, que comporte l'infection par ces germes; la réaction ultérieure caractéristique, à éléments mononucléés, est essentiellement conditionnée, nous l'avons déjà dit, par des matières protéidiques insolubles particulières, élaborées par les mêmes germes. Quant aux matières protéidiques solubles, elles se rencontrent, semble-t-il, chez à peu près toutes les espèces microbiennes.

Les produits de la dégradation enzymatique partielle des protéines et des polysaccharides bactériens ou tissulaires (albumoses, peptones, dextrines, etc.) ont un pouvoir assez marqué d'attirer les leucocytes; ce pouvoir se trouve presque complètement aboli lorsqu'on passe aux produits terminaux de la dégradation enzymatique (acides aminés et sucres). La diapédèse qui s'installe à la suite des traumatismes et des brûlures

¹ C. R. Soc. Biol. 135, 368, 794, 1529 et 1580 (1941); 136, 132, 387 et 642 (1942). Rev. Immunol. 6, 307 (1941); 7, 33 et 134 (1942). Ann. Institut Pasteur 68, 72 (1942).

² Nous nous contenterons de rappeler, à cet égard, les magnifiques travaux d'HEIDELBERGER, d'AVERY et de leurs collaborateurs, sur les polysaccharides spécifiques des divers types de pneumocoques.

¹ Ce sont les bactéries: staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, etc. qui dans la méthode de coloration de GRAM, au violet de gentiane et à l'iode, ne se décolorent pas sous l'action de l'alcool.

aseptiques des tissus¹ est, au moins en partie, l'effet de la libération de diverses substances actives par les cellules altérées: protéines, polysaccharides (glycogène) et principes résultant de leur dégradation partielle du fait des enzymes cellulaires. Mais l'émission de quelque principe particulier et hautement actif, de la part des cellules irritées ou lésées, n'est cependant pas exclue (MENKIN).

En réalité, au cours des infections, on assiste à un double déterminisme de l'appel leucocytaire. Au premier plan entrent en jeu les principes d'origine bactérienne. Mais les éléments cellulaires des tissus infectés et aussi les polynucléaires des amas purulents, lorsqu'ils viennent à mourir sous l'action conjuguée des toxines et des enzymes des microbes, libèrent également diverses substances actives, en s'autolysant. Nous avons pu le démontrer en ce qui concerne les polynucléaires et le glycogène qu'ils contiennent.

Normalement, les polynucléaires circulant dans le sang ne renferment que très peu de glycogène. Lorsqu'une infection se produit, les organes formateurs de leucocytes entrent en hyperactivité, pour couvrir l'intense diapédèse s'installant au niveau des tissus envahis par les microbes. Les leucocytes ainsi «mobilisés» sont chargés de glycogène. Quant ils viennent à mourir et à s'autolyser au sein des foyers infectieux, leur glycogène se libère et contribue aussitôt à provoquer l'appel local de nouveaux polynucléaires. On peut vérifier que le plasma de pus (obtenu par une centrifugation du pus, destinée à éliminer tous les éléments figurés) est très actif sur la diapédèse et que cette activité est due, pour une large part, au glycogène qu'il contient en abondance.

En ce qui concerne le mécanisme de l'action des substances actives sur la diapédèse, nous devons confesser notre grande ignorance. On ne sait pas au juste si les polynucléaires passent par effraction à travers l'endothélium vasculaire ou bien si dans les vaisseaux dilatés des territoires en inflammation, des pertuis ne s'établissent pas spontanément entre les cellules endothéliales, qui s'offriraient à la traversée des leucocytes. On sait encore moins ce qui, dans les mêmes territoires, incite les polynucléaires à quitter le courant sanguin et à venir s'accoler aux parois vasculaires, pour y ramper quelques instants avant de parvenir à passer dans l'atmosphère périvasculaire, au prix d'un laborieux étirement de tout leur corps entre deux cellules endothéliales. Il y a là, proposé à la sagacité et à l'audace expérimentale des travailleurs, un champ de

recherches prometteur de résultats d'un gros intérêt. Il faudra également étudier, en détail, l'action sur la physiologie même des leucocytes des substances actives à l'égard de la diapédèse. Dans notre laboratoire, Melle PAGÈS¹ a déjà entrepris des premières recherches dans cette direction; elle a vu, en particulier, que les polysaccharides accroissent, dans des proportions importantes, le métabolisme respiratoire des polynucléaires, tel qu'on peut le déterminer par la méthode de WARBURG.

C) Substances d'origine bactérienne qui tuent les leucocytes ou qui entravent leur venue

C'est par voie chimique que les bactéries exercent leur action nocive sur l'organisme:

1° grâce aux nombreux et puissants enzymes qu'elles élaborent et qui se libèrent, soit déjà pendant la vie des germes, soit surtout après leur mort, lorsqu'ils entrent en autolyse; ces enzymes peuvent provoquer des réactions chimiques tout à fait insolites chez l'hôte infecté;

2° grâce aux poisons de divers ordres qu'elles produisent; les mieux connus et les plus puissants d'entre eux sont les toxines, poisons macromoléculaires et antigéniques, qui comprennent les exotoxines et les endotoxines, se distinguant entre elles par leur mode de formation et de libération de la part des germes, par leur constitution chimique et par l'action générale qu'elles exercent sur l'organisme. Parmi les diverses toxines, on en rencontre qui tuent les leucocytes et d'autres qui empêchent seulement la diapédèse des cellules blanches.

a) Les leucocidines, exotoxines tuant les leucocytes

Beaucoup de toxines paraissent inactives sur les phagocytes. Ainsi par exemple, il ne semble pas que la toxine tétanique (exotoxine) puisse exercer une action nocive quelconque tant sur les polynucléaires que sur les macrophages, pas plus du reste que sur les cellules conjonctives banales; son action porte électivement sur les cellules nerveuses motrices. La toxine diphtérique (autre exotoxine) ne paraît pas davantage susceptible de nuire aux phagocytes, alors qu'elle exerce un certain pouvoir nécrosant à l'égard des cellules épithéliales et du tissu conjonctif. Que les phagocytes soient bien plus résistants aux exotoxines nécrosantes que les fibrocytes (cellules conjonctives), cela apparaît comme un fait général, à la suite des recherches poursuivies par LASFARGUES² dans notre laboratoire. Si l'on met en culture de tissu un fragment de rate, on assiste à une migration de polynucléaires, suivie d'une prolifération des fibrocytes et des histiocytes-macrophages. En travaillant en présence d'une exotoxine nécrosante puissante (toxine

¹ Toute irritation par des agents physiques, chimiques, microbiens, etc. provoque une réaction inflammatoire s'accompagnant d'une diapédèse plus ou moins marquée et plus ou moins durable, selon le cas. Mais de beaucoup, ce sont les microbes qui se montrent les plus aptes à provoquer l'appel des polynucléaires: *en pratique*, la suppuration est l'indice d'une infection, encore que toutes les infections ne s'accompagnent pas nécessairement de suppuration; nous avons dit, par exemple, que le bacille du charbon n'amène qu'un appel leucocytaire très discret.

¹ C. R. Soc. Biol., sous presse.

² C. R. Soc. Biol. et Ann. Institut Pasteur, sous presse.

du staphylocoque, toxine du *Clostridium welchii* ou (*Bacillus perfringens*), on retrouve la migration des polynucléaires et une certaine prolifération des histiocytes-macrophages, mais non pas la prolifération des fibrocytes. Au contact de ces toxines, les polynucléaires et les macrophages gardent intacts leur mobilité et leur pouvoir phagocytaire. Quant à l'action nocive sur les fibrocytes, elle est abolie par l'antitoxine spécifique correspondante.

Mais il existe des exotoxines dont l'action nocive s'exerce électivement sur les phagocytes, ou du moins sur les leucocytes polynucléaires: ce sont les leucocidines, qui tuent les polynucléaires. La plus connue d'entre elles est élaborée par le staphylocoque; elle se montre, du reste, tout à fait distincte de l'exotoxine nécrosante dont nous venons de parler¹. Découverte par VAN DE VELDE dès 1894, elle a donné lieu, depuis lors, à de nombreux travaux: NEISSER et WECHSBERG, VALENTINE, PROOM, etc.; mais il nous reste encore beaucoup à apprendre à son sujet. Quoi qu'il en soit, nous pouvons nous faire une idée assez précise des phénomènes complexes se déroulant dans un foyer d'infection staphylococcique. Les polysaccharides et les nucléoprotéines libérés par les germes attirent en foule les polynucléaires, que la leucocidine bactérienne tue en grand nombre. De son côté, la toxine nécrosante tue les cellules du tissu infecté et spécialement ses fibrocytes. Les cellules mortes (leucocytes, fibrocytes, etc.), ainsi que la substance fondamentale du tissu conjonctif, sont bientôt détruites par les enzymes protéolytiques puissants que libèrent tant les staphylocoques eux-mêmes, que les leucocytes en voie de désagrégation. De ce fait, il se creuse, dans le tissu infecté, une poche remplie de pus, c'est-à-dire d'une accumulation de leucocytes, quelques-uns encore vivants mais la plupart morts, de cellules tuées et de débris cellulaires de toutes espèces. Le glycogène, ainsi que les albumoses et les peptones provenant des diverses cellules en voie de désorganisation, contribuent à provoquer sans trêve l'afflux de nouveaux polynucléaires, dans cette sorte de champ de bataille où s'affrontent microbes et phagocytes. A la périphérie du foyer infectieux veille un actif barrage de macrophages et nous savons déjà comment — en cas d'évo-

lution favorable — ces macrophages ont le dernier mot, en éliminant non seulement les germes ayant échappé aux polynucléaires mais encore toutes les cellules mortes (polynucléaires et autres) et en préparant ainsi la voie aux processus de régénération et de cicatrisation. Des leucocidines sont élaborées par d'autres germes pyogènes, comme le streptocoque et le pneumocoque par exemple.

Jusqu'à présent, nous n'avons parlé que d'exotoxines et nous avons vu certaines d'entre elles, les leucocidines, se montrer capables de tuer les polynucléaires. En passant aux endotoxines, nous allons trouver des poisons incapables de tuer les polynucléaires, mais hautement susceptibles d'en empêcher la diapédèse. Et cette remarquable propriété est l'apanage commun de toutes les endotoxines.

b) Les endotoxines et leur propriété d'entraver la diapédèse

Les exotoxines sont élaborées par les bactéries pour être rejetées, plus ou moins rapidement, dans le milieu ambiant: on les retrouve dans les filtrats des cultures. Les endotoxines, au contraire, sont des constituants des cellules bactériennes, qui ne se libèrent que lorsque les germes viennent à mourir et à entrer en autolyse: pour les étudier, il faut s'adresser à des autolysats de corps bactériens, ou encore à des extraits de ces mêmes corps bactériens obtenus par divers procédés.

Les exotoxines sont des protéines. Les endotoxines ont, pour la première fois, été obtenues dans un état voisin de la pureté chimique par BOIVIN et MESROBEANU, en 1933, grâce à leur méthode à l'acide trichloracétique¹. Depuis lors, elles ont donné lieu à de multiples recherches de la part de ces mêmes auteurs² et aussi de la part d'autres auteurs, spécialement dans les pays anglo-saxons: RAISTRICK, TOPLEY, FREEMAN et leurs collaborateurs³, MORGAN⁴ et ses collaborateurs, MILES et PIRIE⁵, GOEBEL⁶ et ses collaborateurs. Des méthodes diverses ont été utilisées pour retirer les endotoxines des corps bactériens: méthodes à l'acide trichloracétique, à la trypsine, au diéthylèneglycol, etc., sans parler de la simple autolyse des germes. Dès leurs premières publications, BOIVIN et MESROBEANU ont mis en évidence le rôle que jouent les glucides dans la constitution des endotoxines et ils ont montré que

¹ Le staphylocoque élabore toute une série de principes nocifs, parmi lesquels nous retiendrons:

une hyaluronidase, enzyme susceptible de fluidifier la substance fondamentale du tissu conjonctif, en s'attaquant à certaines matières polysaccharidiques spéciales, et de favoriser, par là-même, la dissémination des germes (facteur de diffusion);

une exotoxine cumulant, semble-t-il bien, une action létale (elle tue les animaux par injection dans la veine), une action nécrosante s'exerçant particulièrement sur les fibrocytes (on la met en évidence par une injection dans la peau: elle provoque une nécrose localisée au point d'injection) et une action destructrice spéciale à l'égard des globules rouges (action hémolytique); c'est la toxine nécrosante dont il a été question plus haut;

une seconde exotoxine, douée de la seule activité hémolytique;

une troisième exotoxine, capable de tuer les polynucléaires: c'est la leucocidine.

¹ C. R. Soc. Biol. 144, 307 (1933); C. R. Acad. Sci. 198, 2124 et 2211 (1934).

² Voir, en particulier: Rev. Immunol. 1, 553 (1935); 2, 113 (1936); 3, 319 (1937); 4, 40, 197 et 469 (1938); 6, 86 et 273 (1940/41); 7, 16 et 97 (1942). Ann. Institut Pasteur 61, 426 (1938). Bull. Soc. Chim. biol. 23, 12 (1941). Bull. Acad. Méd. 123, 564 et 744 (1940); 124, 145 (1941); 127, 95, 125 et 162 (1943).

³ Brit. J. exp. Path. 15, 113 (1934). Biochem. J. 34, 307 (1940); 35, 564 (1941); 36, 340 et 355 (1942); 37, 601 (1943).

⁴ Biochem. J. 31, 2003 (1937); 34, 169 (1940); 35, 1140 (1941). Helv. chim. Acta 21, 469 (1938). Brit. J. exp. Path. 21, 180 (1940); 23, 151 (1942).

⁵ Brit. J. exp. Path. 20, 83, 109 et 278 (1939). Biochem. J. 33, 1709 et 1716 (1939).

⁶ J. exp. Med. 81, 315, 331 et 349 (1945).

ces endotoxines s'identifient aux antigènes somatiques «complets» des bactéries à «Gram négatif». Chez les bactéries à «Gram positif» (pneumocoques, staphylocoques, etc.) et quelle que soit la méthode employée, les polysaccharides responsables de la spécificité des germes se libèrent aisément et se présentent alors comme des substances faiblement antigéniques¹ et non toxiques. Au contraire, chez les bactéries à «Gram négatif» (bacille typhique et autres *Salmonella*, dysentériques, colibacilles, vibrions, *Pasteurella*, *Brucella*, etc.) et tant qu'on a recours à des moyens pas trop brutaux, les polysaccharides responsables de la spécificité s'isolent en complexes à la fois fortement antigéniques et toxiques; une attaque plus brutale (chauffage en milieu faiblement acide) libère les polysaccharides spécifiques, en leur enlevant presque tout pouvoir antigénique² et toute toxicité; une attaque encore plus brutale (chauffage en milieu fortement acide) détruit ces polysaccharides et les transforme en sucres, dépourvus de spécificité. Les complexes dont il vient d'être question sont solubles dans l'eau, ils ne livrent rien aux solvants des lipides et résistent énergiquement aux enzymes protéolytiques. Ils résultent de la combinaison en proportions quelque peu variables, semble-t-il bien, selon les méthodes mises en œuvre pour les obtenir à partir des bactéries, d'un élément polysaccharidique responsable de la spécificité, d'un élément phospholipidique et aussi d'un élément polypeptidique remarquablement résistant aux enzymes: ce sont les antigènes glucido-lipidiques de BOIVIN et MESROBEANU, qu'il est plus précis de qualifier de glucido-lipido-polypeptidiques. Des travaux tout récents de GOEBEL³ jettent de premières lueurs sur la façon dont la toxicité des complexes glucido-lipido-polypeptidiques peut disparaître, au cours de leur dégradation progressive, dont le terme est représenté par les polysaccharides libres et absolument non toxiques.

Alors que l'effet sur l'organisme se montre extrêmement variable d'une exotoxine à l'autre, toutes les

endotoxines ont sensiblement la même action. Elles tuent les animaux avec des phénomènes congestifs, des troubles du côté de l'intestin, des perturbations du métabolisme glucidique, etc. (BOIVIN et MESROBEANU). Enfin, comme l'a montré l'un d'entre nous (DELAUNAY), toutes présentent la remarquable propriété d'entraver la diapédèse des polynucléaires¹. Voici comment on peut mettre en évidence la chose.

Nous savons que l'injection, dans le derme d'un cobaye, de staphylocoques vivants ou morts, ou encore du polysaccharide qu'on peut isoler des staphylocoques par voie chimique, provoque, en quelques

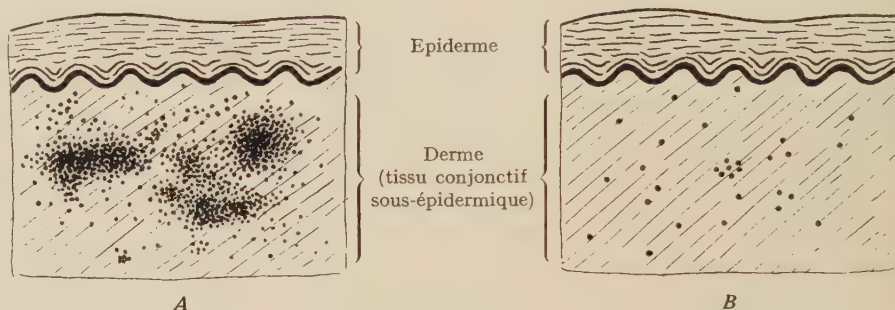


Fig. 6. Schémas montrant l'action inhibitrice des endotoxines sur la diapédèse des polynucléaires.

On injecte, dans le derme d'un cobaye, quelques dixièmes de milligramme de polysaccharide du staphylocoque ou encore quelques dixièmes de cm^3 d'une suspension de staphylocoques tués par la chaleur. Quelques heures plus tard, on prélève le lambeau de peau intéressé, pour en faire des coupes perpendiculaires à l'épiderme. En A: chez l'animal témoin = gros afflux de polynucléaires (chaque point rond représente un polynucléaire). En B: chez l'animal intoxiqué par une dose sub létale d'une endotoxine = appel leucocytaire presque nul.

heures, un très abondant appel local de polynucléaires. Le même résultat est susceptible d'être obtenu avec bien d'autres microbes, avec leurs polysaccharides et leurs nucléoprotéines, avec des polysaccharides et des protéines de caractère banal, enfin avec des irritants chimiques, comme l'essence de térébenthine par exemple. Or rien de tel ne se produit plus chez l'animal qu'on a préalablement intoxiqué par injection intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée d'une dose létale ou sub létale² d'une endotoxine quelconque: un état d'inhibition générale et presque totale de la diapédèse s'est établi chez lui. Ajoutons que là où a lieu l'injection irritante, l'œdème caractéristique de toute inflammation se forme, malgré l'absence de diapédèse; cela marque bien l'indépendance des troubles de per-

¹ C. R. Soc. Biol. 135, 1529 (1941); 136, 259 et 387 (1942); 137, 96, 209 et 265 (1943); 138, 27, 345 et 432 (1944). Rev. Immunol. 7, 33 et 134 (1942); 8, 30 (1943).

² Toutes les endotoxines présentent à peu près la même toxicité. Une dose sub létale, pour le cobaye, c'est par exemple un ou quelques dixièmes de milligramme de substance; au milligramme, on tue l'animal. A dose bien plus faible (millième de milligramme, par exemple), une endotoxine n'a plus d'action inhibitrice sur la diapédèse; bien mieux, elle provoque un certain appel leucocytaire là où l'on vient à l'injecter dans le derme. Ajoutons que dès qu'ils sont libérés de toute combinaison lipido-polypeptidique, par décomposition des complexes, les polysaccharides spécifiques des germes à «Gram négatif» se montrent tout aussi capables de déclencher l'afflux des polynucléaires que les polysaccharides libres des germes à «Gram positif».

¹ Contrairement aux idées primitivement émises par HEIDELBERGER et AVERY, au cours de leurs magnifiques recherches sur les polysaccharides spécifiques des pneumocoques, ces corps ne sont pas de purs haptènes, mais sont doués d'un certain pouvoir antigénique, toujours limité et variable d'une espèce animale à l'autre. Voir, à ce sujet, le Rapport sur Les Antigènes somatiques et flagellaires des bactéries présenté par l'un de nous devant le 1er Congrès des Microbiologistes de langue française, Paris (1938) (Ann. Institut Pasteur 61, 426 (1938)).

² Bull. Acad. Méd. 128, 357 (1944). Ann. Institut Pasteur, sous presse.

³ J. exp. Med. 81, 315, 331 et 349 (1945).

néabilité aux liquides d'une part, aux cellules blanches d'autre part. L'action inhibitrice d'une endotoxine, sur la diapédèse, est chose passagère: elle ne persiste que pendant les quinze ou vingt heures durant lesquelles se maintiennent les effets nocifs généraux du poison microbien (état de prostration, diarrhée, phénomènes congestifs du côté des différents viscères, troubles des régulations glycémique et lactacidémique, etc.). Lorsqu'on a mis en œuvre des bactéries vivantes ou tuées, on voit l'afflux local des leucocytes s'amorcer vers la vingtième heure après l'injection toxique, alors que commence à s'atténuer l'effet du poison, pour s'amplifier ensuite et atteindre bientôt son intensité usuelle. Enfin, quand on opère chez un animal préalablement immunisé, soit par voie active, soit par voie passive, contre l'endotoxine considérée, on ne note pas plus d'action inhibitrice sur la diapédèse que d'effets nocifs généraux, lorsqu'on vient à lui injecter une dose — même létale pour le témoin — de cette endotoxine¹.

Il est probable que l'endotoxine agit en modifiant en quelque manière les propriétés de l'endothélium à travers lequel doivent passer les polynucléaires; toutefois, l'état actuel de nos recherches ne nous permet pas encore de proposer une explication vraiment solide du phénomène. Mais ce qui ressort nettement de nos expériences, c'est qu'*in vitro* les endotoxines n'exercent pas d'effet nocif sur les leucocytes, qui gardent absolument intacts leur morphologie, leur mobilité et leur pouvoir phagocytaire. Tout aussi bien, les polynucléaires qu'on peut isoler soit du sang, soit du péritoine préalablement irrité par une injection de bouillon stérile, chez un animal intoxiqué par une endotoxine, n'ont rien perdu de leur vitalité. Ajoutons que chez les animaux intoxiqués, les éléments réticulo-endothéliaux (histiocytes-macrophages et phagocytes fixés) conservent également leurs propriétés normales, en particulier leur pouvoir phagocytaire à l'égard des bactéries et leur pouvoir colloïdopexique vis-à-vis des colorants colloïdaux, comme le bleu trypan et les azoprotéines par exemple. Aucun type de phagocytes ne paraît donc s'altérer dans ses propriétés intrinsèques, sous l'effet des endotoxines.

c) Le pouvoir «pro-infectieux» des endotoxines

Il est banal d'admettre que l'intervention de multiples facteurs extérieurs (conditions physiques défavorables: température, etc.; alimentation quantitativement ou qualitativement déficiente; etc.) puisse aboutir — toutes autres conditions demeurant égales — à une augmentation de la gravité des infections expérimentales ou spontanées. Sans doute, les moyens généraux de défense de l'organisme se trouvent-ils amoindris

dans leur efficacité. Mais des substances d'origine bactérienne peuvent entrer en jeu pour favoriser l'infection, c'est-à-dire pour frayer en quelque manière la voie à la pullulation et à la dissémination des germes dans l'organisme. Ainsi en va-t-il, en particulier, des hyaluronidases ou facteurs de diffusion fluidifiant la substance conjonctive fondamentale, des enzymes protéolytiques bactériens, des toxines nécrosantes qui désorganisent les tissus et facilitent leur invasion par les germes aérobies et anaérobies. Ainsi en va-t-il, encore, des leucocidines tuant les polynucléaires et des endotoxines entravant leur diapédèse. Toutes ces substances pourraient être groupées sous l'appellation générale d'«agressines», en reprenant — pour en étendre considérablement le sens — un mot créé par BAIL il y a longtemps déjà et autour duquel se sont ouvertes tant de discussions.

Etant donné le rôle de tout premier plan que joue la phagocytose dans la défense de l'organisme contre la pullulation des bactéries pathogènes, on peut s'attendre à voir les endotoxines favoriser nettement le déroulement des processus infectieux, par l'entrave qu'elles apportent à la diapédèse des polynucléaires. L'expérience n'a pas trompé notre attente¹. Chez des animaux qui viennent de recevoir une dose sublétalement d'une endotoxine, le nombre minimum de bactéries d'une souche donnée, nécessaire pour déclencher une infection mortelle, se trouve très diminué (100 fois, 1000 fois, par exemple), par rapport à ce qu'il est chez les témoins. L'activité «pro-infectieuse» d'une endotoxine déterminée s'exerce, non seulement contre le germe d'où provient cette endotoxine, mais encore vis-à-vis des autres germes à «Gram négatif», aux endotoxines non sérologiquement apparentées à la première, et vis-à-vis des germes à «Gram positif», non producteurs d'endotoxines. Ainsi par exemple, une dose intraveineuse de deux centièmes de milligramme d'endotoxine du bacille d'Aertryck (*Salmonella*) ou d'un colibacille, qui rend malade la souris durant 24 heures sans la tuer, sensibilise très nettement le même animal à l'infection expérimentale soit par le bacille d'Aertryck (typhoïde des souris), soit par le bacille paratyphique B ou par le bacille typhique (autres *Salmonella*), soit par une *Pasteurella* — tous germes à «Gram négatif» — soit par le streptocoque, par le pneumocoque ou par la bactérie charbonneuse — tous germes à «Gram positif»². Nous avons obtenu des résultats du même ordre chez le cobaye.

Pour déclencher, par une voie d'inoculation bien définie, une infection mortelle chez une proportion appréciable d'animaux appartenant à une espèce dé-

¹ C. R. Soc. Biol. 136, 704 (1942); 137, 585 (1943). Bull. Acad. Méd. 127, 274 (1943); 128, 305 (1944). Rev. Immunol. 7, 193 (1942); 8, 148 (1943); 9, 1 (1944/45). Ann. Institut Pasteur 71, 168 (1945).

² L'inoculation des germes infectants est faite 3 heures après l'injection intraveineuse de l'endotoxine; elle a lieu par voie péritonéale, sauf pour le charbon qu'on inocule par voie sous-cutanée.

¹ La spécificité d'une endotoxine est conditionnée par la spécificité du polysaccharide entrant dans sa constitution. Les divers types antigéniques de *Salmonella*, de colibacilles, etc. présentent chacun une endotoxine particulière, pourvue de son polysaccharide propre.

terminée, il faut mettre en œuvre au moins un certain nombre minimum d'individus bactériens appartenant à une souche donnée¹. Lorsqu'on utilise un nombre nettement inférieur des mêmes bactéries, il est fréquent qu'on provoque une infection occulte, décelable seulement à l'ensemencement des organes. Il en va ainsi, par exemple, en ce qui regarde l'infection de la souris par le bacille d'Aertryck, la rate étant alors l'organe où l'on retrouve le plus aisément le germe en cause. Le passage par la souris, en infection inapparente, n'atténue en rien la virulence du bacille d'Aertryck. Dans une pareille infection occulte, une sorte de *modus vivendi* s'établit entre l'hôte et le parasite, qui souvent se trouve détruit à la longue, soit par la disparition totale et définitive des germes, soit, au contraire, par leur soudaine pullulation engendrant une infection apparente et fréquemment mortelle. Le mécanisme de cet équilibre assez instable entre hôte et parasite nous échappe encore; on peut penser, cependant, que des phagocytes doivent intervenir, pour empêcher l'invasion générale de l'organisme à partir des foyers spléniques permanents. Or l'expérience nous a montré que l'intoxication par une endotoxine permet de rompre le *modus vivendi* en question, au détriment de l'organisme. Ainsi, des souris qui ont reçu une dose suffisamment faible de bacilles d'Aertryck vivants de virulence modérée (par exemple, 500 individus bactériens d'une souche tuant à 10000), ne font généralement pas de «typhoïde», mais gardent usuellement, pendant des semaines et des mois, des germes vivants dans leur rate. Si l'on vient à leur injecter, plusieurs semaines après l'infection, une dose subléthale d'endotoxine colibacillaire, on voit la majorité d'entre elles mourir en dix à quinze jours de typhoïde des souris. L'intoxication, par le poison de la diapédèse, a donc transformé en infection à marche progressive une infection jusque-là occulte.

Tous les faits dont nous venons de rendre compte sont relatifs à des expériences portant sur des animaux. Il y a lieu de penser, par analogie et jusqu'à mieux informé, que des interactions bactéries-phagocytes du même ordre doivent jouer également chez l'homme en proie à l'infection. Qu'on se souvienne d'une constatation faite maintes fois en clinique humaine: l'«abcès de fixation» qu'on cherche à provoquer dans un but thérapeutique, au cours de la typhoïde, se développe mal chez le sujet gravement atteint, profondément intoxiqué par les poisons du bacille typhique et spécialement par son endotoxine; n'est-ce pas le clair indice d'une inhibition de la diapédèse par cette endotoxine?

D) Immunité cellulaire et immunité humorale

Ainsi donc, les divers phagocytes représentent, au total, une gendarmerie cellulaire immédiatement prête

¹ Toutes autres conditions égales, ce nombre minimum est d'autant plus faible que la virulence de la souche est plus grande.

à entrer en action, qui poursuit pied-à-pied la lutte contre les bactéries pathogènes partout où celles-ci viennent à trouver accès dans l'organisme et qui ne cesse d'intervenir jusqu'à ce que le sujet infecté ait remporté la totale victoire sur les microbes... ou bien qu'il succombe. Certes, l'activité d'un phagocyte est très variable selon la nature même de ce phagocyte (polynucléaire, macrophage ou phagocyte fixé), selon l'espèce animale d'où il provient et surtout selon l'espèce bactérienne que l'on considère, mieux même selon la souche en jeu dans cette espèce, caractérisée par son degré propre de virulence. Mais quoi qu'il en soit, elle s'exerce — à des degrés très divers il est vrai — contre tous les microbes, elle est de caractère essentiellement non spécifique.

L'organisme en proie à l'infection est susceptible d'élaborer peu à peu des moyens de défense nouveaux et de caractère strictement spécifique ceux-là, car ils sont faits, pourrait-on dire, à l'exacte mesure des germes infectants. Il s'agit de protéines particulières, aux propriétés tout à fait remarquables, qui apparaissent dans le sang et dans les humeurs des sujets infectés: ce sont les anticorps, dont nous allons préciser le rôle dans la lutte contre les bactéries. Leur élaboration par l'organisme en butte aux injures des microbes représente un exemple, particulièrement spectaculaire, de cette extraordinaire capacité d'adaptation — on serait tenté de dire, avec CUÉNOT, de cette prodigieuse faculté d'invention — qu'on retrouve à chaque pas en Biologie.

Les anticorps se produisent en réponse à la mise en liberté, dans l'organisme, de certains constituants macromoléculaires des bactéries, qu'on appelle des antigènes. L'élaboration d'un anticorps paraît résulter d'une sorte de mise en forme d'une molécule de globuline normale sur le «gabarit» offert par la molécule de l'antigène, la globuline perdant sa structure «secondaire» originelle, pour en acquérir une nouvelle, fonction de la constitution même de l'antigène sur lequel elle vient se mouler¹. Les remarquables et toute récentes expériences de PAULING et CAMPBELL, qui ont démontré la possibilité d'obtenir des anticorps *in vitro* et sans le concours d'aucune cellule, par transformation d'une globuline normale sous l'effet d'un antigène, viennent tout à fait à l'appui de cette interprétation. En ce qui concerne le lieu de formation des anticorps, on a regardé longtemps du côté des cellules réticulo-endothéliales, remarquables par leur pouvoir colloïdopexique; mais des travaux tout récents (ceux de WHITE, DOUGHERTY et CHASE, DE KASS, DE HARRIS, GRIMM, MERTENS et EHRICH) attirent vivement l'attention sur le tissu lymphoïde (lymphocytes) comme

¹ Dans toute molécule protéique on doit considérer: 1^o une structure «primaire», résultant de la nature des acides aminés constitutifs et de la formule selon laquelle ils se groupent, en mode périodique, le long de la chaîne polypeptidique; 2^o une structure «secondaire», résultant de la façon dont cette chaîne polypeptidique se trouve plissée ou pelotonnée.

producteur à la fois des globulines normales et des globulines modifiées en anticorps.

La propriété fondamentale d'un anticorps est de pouvoir se combiner avec l'antigène correspondant, *et seulement avec cet antigène particulier*, dès qu'il vient à le rencontrer; c'est ce qu'on traduit en parlant du caractère spécifique de la combinaison de l'anticorps avec l'antigène. De là dérive l'action anti-infectieuse des anticorps.

Lorsque l'antigène est une exotoxine, l'anticorps correspondant a la valeur d'une antitoxine, car le poison bactérien perd toute action nocive à partir du moment où il est entré en combinaison avec la globuline-anticorps. Cela explique l'emploi: 1° à titre thérapeutique, des sérums antidiphtérique, antitétanique, etc., riches en antitoxines; 2° à titre préventif, des vaccins «anatoxiques» de RAMON, susceptibles de faire apparaître, dans l'organisme, les antitoxines diphtérique, tétanique, etc.

L'antigène peut être une de ces substances polysaccharidiques qui existent si fréquemment à la surface des cellules bactériennes, tantôt en combinaison très lâche (germes à «Gram positif»), tantôt en combinaison glucido-lipido-polypeptidique relativement solide (germes à «Gram négatif»). Dans les deux cas, la spécificité de l'antigène est déterminée par la constitution du polysaccharide, qui se montre variable non seulement d'espèce à espèce, mais même de type antigénique à type antigénique dans une même espèce (par exemple: les nombreux types de pneumocoques, de *Salmonella*,

se produit: la bactérie, qui était primitivement recouverte d'une couche glucidique, se trouve tapissée maintenant d'un film protéique, représenté par la globuline-anticorps combinée au polysaccharide-antigène. Cela ne change en rien la vitalité même de la bactérie, qui demeure parfaitement vivante et capable de se multiplier, mais modifie du tout au tout son comportement vis-à-vis des électrolytes (phénomène de l'agglutination) et surtout vis-à-vis des phagocytes. *La bactérie chargée d'anticorps constitue, pour les divers phagocytes, une proie beaucoup plus aisée que la même bactérie non recouverte d'anticorps*¹. Aussi, les anticorps correspondant aux antigènes «somatiques» jouissent-ils de propriétés anti-infectieuses, dues à leur pouvoir «opsonisant», c'est-à-dire à leur capacité de sensibiliser spécifiquement les bactéries à la phagocytose (très nombreux travaux, au premier rang desquels il convient de citer ceux de WRIGHT en Angleterre et ceux de NEUFELD en Allemagne). Dans le cas des bactéries à «Gram négatif», les anticorps somatiques ajoutent à leur action opsonisante une action anti-endotoxique, puisque les antigènes complets de ces germes sont en même temps des endotoxines (BOIVIN ET MESROBEANU). Ce sont ces propriétés anti-infectieuses des anticorps somatiques qu'on met en œuvre, sur le plan curatif, avec les sérums antibactériens (sérum antipneumococcique, etc.) et sur le plan préventif avec les vaccins bactériens (vaccin antityphoïdique, etc.).

Ainsi, pendant que les phagocytes poursuivent une lutte de tous les instants contre les bactéries infectantes, l'organisme élabore progressivement des anticorps capables de neutraliser les toxines microbiennes (exo- et endotoxines) et de soulager l'effort des phagocytes en sensibilisant les microbes à leur action germicide. Dans un but curatif, on peut administrer des anticorps tout formés, en injectant des sérums thérapeutiques antitoxiques, ou antibactériens c'est-à-dire opsonisants. Quant à ces remarquables médicaments anti-infectieux que sont les corps sulfamidés et la pénicilline, ils ne semblent modifier en rien l'activité des phagocytes, pas plus du reste que la production des anticorps; mais en exerçant un effet *bactériostatique*, en entravant de façon plus ou moins énergique la multiplication des germes, ces substances facilitent aux phagocytes leur victoire totale sur les microbes. Après la guérison d'une infection causée par un germe donné, les anticorps correspondant à ce germe persistent dans l'organisme pendant un temps plus ou moins long et ils contribuent, au moins pour une importante part, à expliquer

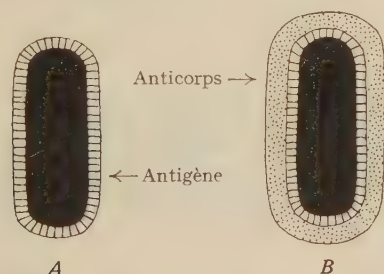


Fig. 7. Schémas représentant: en A, une bactérie avec son corps superficiellement recouvert de l'antigène somatique, à base polysaccharidique; en B, la même bactérie après qu'elle est venue en contact avec l'anticorps et que la globuline-anticorps s'est combinée à l'antigène. B est beaucoup plus aisément phagocytée que A: action opsonisante de l'anticorps. Mais l'anticorps, à lui seul, ne suffit aucunement à tuer la bactérie.

de colibacilles, etc.). Administrés à l'état libre, les polysaccharides ne sont que faiblement antigéniques; ils deviennent puissamment et régulièrement antigéniques lorsqu'on les administre encore fixés aux corps bactériens. Quant aux complexes glucido-lipido-polypeptidiques, ils sont aussi fortement et aussi régulièrement antigéniques à l'état isolé que lorsqu'ils sont encore fixés aux corps microbiens. Quand l'anticorps répondant à un polysaccharide donné vient à atteindre une bactérie porteuse, en surface, de ce même polysaccharide, la combinaison anticorps-antigène

¹ L'action sensibilisante, vis-à-vis de la phagocytose, est encore plus marquée lorsqu'intervient, en plus de l'anticorps ou «sensibilisatrice» de BORDET, le «complément» de BORDET. Il s'agit d'un facteur non spécifique, présent dans tous les sérums frais, et qui se résout en réalité en plusieurs composantes chimiques distinctes, dont des travaux récents viennent de nous révéler la nature (ECKER, PILLEMER). D'après les recherches de Mlle PAGÈS, qui se poursuivent actuellement dans notre laboratoire, le complément serait, en outre, capable d'une certaine action sur les leucocytes eux-mêmes, dont il élèverait nettement le métabolisme respiratoire.

l'établissement de cet état d'immunité spécifique à la réinfection par le même germe, dont PASTEUR a révélé l'existence au cours de ses immortels travaux.

La collaboration des phagocytes et des anticorps, au sein de l'organisme infecté, est maintenant chose bien connue et partout admise. Mais cette notion, qui nous paraît si évidente, n'a trouvé droit de cité en immunologie, qu'après bien des discussions. En effet, à la théorie cellulaire de l'immunité, si brillamment fondée par METCHNIKOFF, s'opposa presque aussitôt une théorie *purement* humorale, que prônèrent spécialement les savants allemands: BUCHNER, PFEIFFER, etc. Alors les controverses furent nombreuses et acharnées entre les deux conceptions rivales. A l'heure actuelle et depuis assez longtemps déjà, la paix est faite entre elles, car elles sont venues se concilier, se fondre dans une théorie cellulo-humorale plus générale et plus «compréhensive¹». Ainsi en va-t-il souvent dans les domaines les plus divers de la Science où, un jour ou l'autre et devant le progrès de nos connaissances, on voit tomber les apparentes contradictions qu'a pu

¹ Nous devons nous borner ici à ces indications très sommaires et combien générales. Nous renvoyons, pour tous détails, aux traités d'Immunologie et particulièrement au magistral *Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses*, de BORDET, dont la dernière édition est de 1939. On pourra trouver prochainement, dans notre Ouvrage actuellement sous presse, *L'Organisme en Lutte contre les Microbes*, un exposé détaillé et au courant des derniers travaux, des processus défensifs cellulaires et humoraux que l'organisme met en œuvre contre les bactéries pathogènes.

soulever un moment une étude encore insuffisamment poussée des phénomènes. La Science immunologique est en plein essor et on est en droit d'attendre, de ses progrès futurs, tout à la fois les plus intéressantes révélations d'ordre théorique et les plus importantes applications pratiques, applications à cet art, sacré entre tous, de prévenir et de guérir les maladies, de faire reculer, toujours plus loin, les frontières de la Mort.

Summary

After the evocation of classic notions about morphology and physiology of free and fixed phagocytes, and their role in the defense of organism against infections, writers give new observations on two principal points.

1. They show that polysaccharids, to which the gram-positive bacteria owe their specificity, are the most important agents responsible of the migration of polymorphonuclear leucocytes in inflamed connective tissue.

2. They show that bacterial endotoxins, nature of which is glucido-lipido-poly-peptidic, and which are also antigens O "complets" of gram-negative micro-organisms, appear able to stop the coming of polymorphonuclears in inflamed connective tissues. The endotoxins kill not leukocytes; they are not leucocidins, but they prevent diapedesis through a mechanism still obscure. For this reason, they favour the development of infections.

Ultimately, writers tell how the two great theories of immunity, cellular theory of METCHNIKOFF and humoral theory of german authors, can marry together: in vivo, phagocytes have the first and also the last word to kill bacteria, but their work is very much easier after opsonization with antibodies.

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Electrophorèse de protéines musculaires

En 1937, TISELIUS¹ mettait au point un remarquable appareil qui bientôt, avec les perfectionnements apportés à la méthode optique originelle par SVENSSON² d'une part, LONGSWORTH³ d'autre part, permettait l'acquisition de précieux renseignements dans de nombreux domaines de la biochimie des protéines. Obtenir des renseignements analogues au sujet de la structure protéinique du muscle strié correspondait à un besoin urgent.

La méthode électrophorétique pose des exigences particulières en ce qui concerne la force ionique des solutions de protéines que l'on veut analyser. Nos recherches ont été effectuées à une force ionique (μ) de 0,15 et l'extraction pratiquée au moyen d'une solution de cette force ionique, convenablement tamponnée à un pH voi-

sin de 7,5 (optimum de solubilisation de l'ensemble des protéines musculaires): cette solution contenait en conséquence 0,048 m de Na_2HPO_4 et 0,06 m de NaH_2PO_4 . Dissection, réduction des muscles en pulpe, extraction, élimination de la pulpe par centrifugation, préparation de l'extrait par dialyse prolongée pendant 48 h, sont les opérations préalables à l'électrophorèse proprement dite et qui doivent toutes être effectuées à une température voisine de 0° C, afin d'éviter la dénaturation.

En variant le pH du liquide de dialyse, mais non celui de la solution d'extraction, on peut établir, pour chacun des constituants mis en évidence, une courbe de vitesse de migration en fonction du pH qui sert à le caractériser assez étroitement. Nous avons ainsi étudié le comportement d'extraits de *muscles de Grenouille au repos et fatigués*, dans une zone de pH couvrant l'intervalle 6,30 à 8,10 (l'étude des pH inférieurs et supérieurs s'est heurtée à des difficultés provenant de l'instabilité, à ces pH, des protéines de nos extraits).

¹ TISELIUS, A.: Trans. Far. Soc. 33, 524 (1937).

² SVENSSON, H.: Koll. Zs. 87, 181 (1939).

³ LONGSWORTH, L. G.: J. Am. chem. Soc. 61, 529 (1939).

En ce qui concerne les extraits de *muscles au repos*, il est apparu qu'ils comprennent deux groupes de protéines: un groupe lent (groupe I), quantitativement le

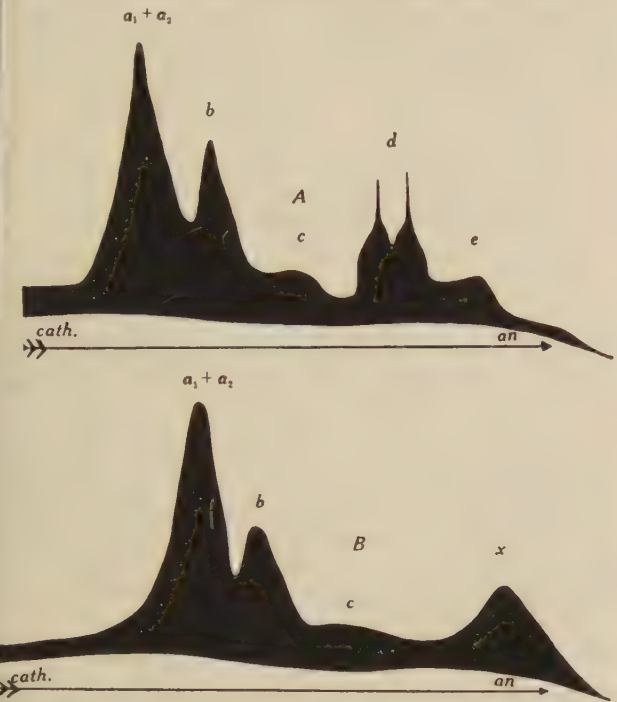


Fig. 1. Diagrammes électrophorétiques (méthode de LONGSWORTH) d'extraits protéiniques de muscles de grenouille.
A: *Muscles normaux*.
 $\mu = 0,15$; pH = 7,61 tracé anodique.
14,700 sec d'électrophorèse 4,8 V/cm
B: *Muscles fatigués*.
 $\mu = 0,15$; pH = 7,55 tracé anodique.
14,640 sec d'électrophorèse 4,8 V/cm

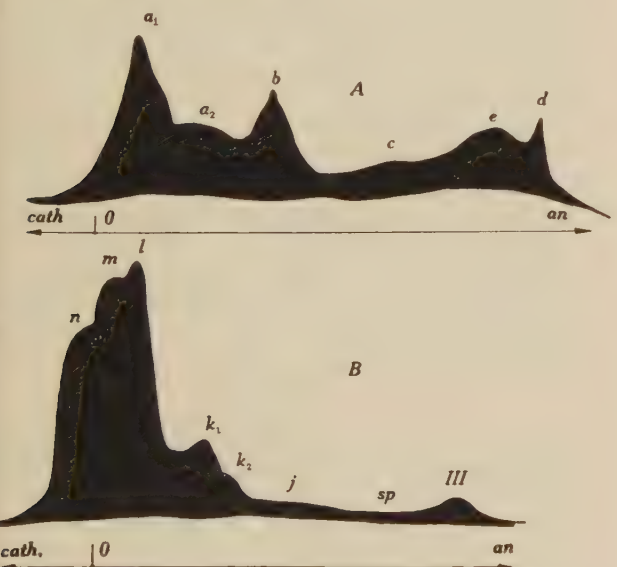


Fig. 2. Diagrammes électrophorétiques d'extraits musculaires de Grenouille (A) et de Lapin (B), obtenus dans des conditions identiques de pH, de force ionique; stades comparables de la séparation; clichés anodiques.
A: $\mu = 0,15$; pH = 6,75
21,120 sec d'électrophorèse; 4,16 V/cm
B: $\mu = 0,15$; pH = 6,75;
15,680 sec d'électrophorèse; 4,72 V/cm
Le contraste frappant existant entre ces deux images n'est qu'imparfaitement rendu par suite de la réduction en hauteur (30%) du diagramme de muscle de Lapin.

plus important (70 % en moyenne) qui se décompose lui-même en quatre constituants protéiniques, conventionnellement dénommés a_1 , a_2 , b et c , dans l'ordre des vitesses de migration croissantes, et un groupe plus rapide (groupe II) qui contient au moins deux constituants (d et e), dont un (d) présente des caractéristiques très spéciales à savoir: 1° une homogénéité électrochimique extrêmement accusée, 2° une vitesse de migration indépendante du pH dans les limites de pH où nous l'avons mesurée; il est en outre accompagné, dans sa migration, par la majeure partie de la turbidité de nos extraits (lipides?). Le groupe II, dans son ensemble, présente des asymétries anode cathode, des dédoublements occasionnels de l'un de ses constituants (fig. 1), témoins vraisemblables d'interactions chimiques entre ses composants parmi lesquels figurent probablement des lipides associés. Son étude s'est révélée d'autant plus intéres-

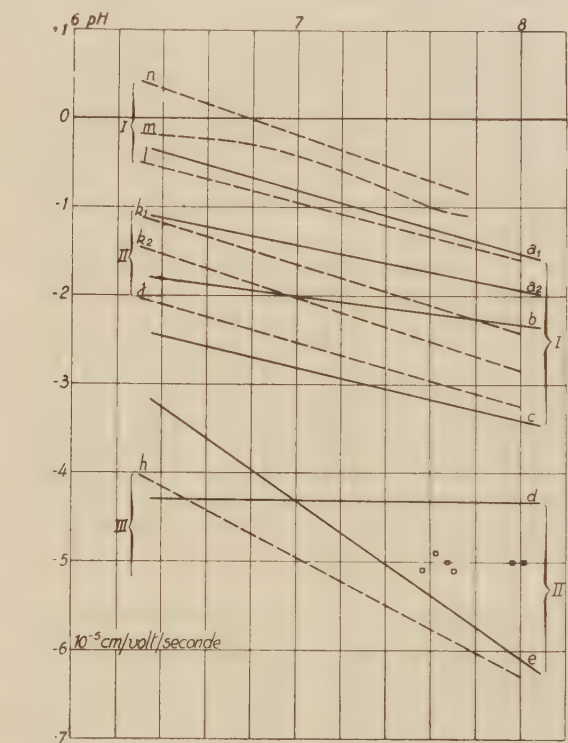


Fig. 3. Courbes des vitesses de migration en fonction du pH des principaux constituants protéiniques des muscles de Grenouille (—) et de ceux de Lapin (---).

sante que, lorsque les muscles dont est préparé l'extrait, ont été préalablement fatigués (par excitation faradique prolongée en atmosphère d'azote), son apparence se modifie pour autant que le pH auquel est réalisée l'électrophorèse soit égal ou supérieur à 6,75 (fig. 1). Les deux bandes d et e sont alors remplacées par une seule, de faible homogénéité électrochimique (z).

Cet ensemble de faits montrent qu'il existe dans les extraits étudiés des substances (d et e) protéiniques, probablement associées à des lipides. Déjà, dans un muscle au repos, ces substances semblent capables de s'associer de façon complexe et, dans un muscle fatigué, elles subissent des modifications caractéristiques. La plus grande prudence s'impose avant de vouloir conclure plus avant: les rapports que l'on peut établir avec les données de la littérature sont sujets à caution, car ces données concernent, pour la plupart, des protéines musculaires de mammifères. Or, des extraits de muscles de Lapin, préparés et traités comme il a été décrit pour les extraits

de muscles de Grenouille, fournissent des diagrammes notablement différents (fig. 2). Tout d'abord, il y a plus de protéines différentes chez le Lapin que chez la Grenouille. Ensuite, les mesures de vitesse de migration des constituants (fig. 3) et l'appréciation de leurs proportions respectives, montrent:

1° qu'il existe, dans le muscle du Lapin, deux protéines (m et n) abondamment représentées, qui sont absentes chez la Grenouille;

2° qu'aucune des autres protéines ne possèdent les mêmes caractéristiques électrochimiques chez les deux animaux.

Enfin, les caractéristiques du groupe le plus rapide qui, chez la Grenouille, nous forçait à concevoir l'existence d'un complexe qui était modifié par la fatigue musculaire sont, chez le Lapin, en apparence beaucoup plus simples. L'étude des muscles fatigués se heurte, chez ce dernier animal, à des difficultés que nous n'avons pas encore surmontées.

Divers recoupements permettent d'ores et déjà de dépister, dans l'un ou l'autre groupe, certaines des protéines musculaires connues. Des expériences ultérieures, dont certaines sont en cours, permettront de trouver les correspondances exactes que l'on peut établir entre ces protéines «classiques» (myogène A et B, globuline X, myosine A et B) et les constituants que sépare la méthode électrophorétique.

M. DUBUISSON et J. JACOB

Laboratoire de Biologie générale, Faculté des Sciences, Université de Liège, le 15 septembre 1945.

Summary

Electrophoretic analysis by the TISELIUS-LONGSWORTH method was carried on saline extracts from frog's skeletal muscles. It showed at least six protein components two of which were involved in modifications after the muscles had been stimulated till exhaustion. Similar extracts from rabbit's muscles differed markedly in the repartition and in the electrophoretic mobilities of protein components.

Bemerkung über additive Mengenfunktionale

Einläßlichere Studien zeigen, daß viele geometrisch-funktionale Beziehungen, wie beispielsweise die bekannte Tatsache (Satz von STEINER-MINKOWSKI), daß das Volumen des äußeren Parallelkörpers eines n -dim. konvexen Körpers im Abstand $\lambda > 0$ eine ganze rationale Funktion n -ten Grades von λ ist, sehr eng mit einer gemeinsamen Eigenschaft additiver Mengenfunktionale zusammenhängen.

In dieser Mitteilung handelt es sich um diese Eigenschaft, die sich an einer Wurzelstelle verschiedener integralgeometrischer Relationen zu befinden scheint.

Zunächst erläutern wir kurz die verschiedenen Bezeichnungen und Begriffe: Es bezeichne A eine Menge von Punkten $P(x_i)$ des n -dim. euklidischen Raumes R_n ; ihre Punkte sind also auf ein festes (cartesisches) Koordinatensystem bezogen. E sei der Einheitswürfel, der aus den Punkten $P(x_i)$, $0 \leq x_i \leq 1$, besteht; allgemeiner verstehen wir unter einem Polytop hier eine Menge $P(x_i)$, $a_i \leq x_i \leq b_i$.

Wenn $T = T(t_i)$ eine Translation im R_n mit den Komponenten t_i bedeutet, so bezeichne A^T die aus A durch Anwendung der Translation T hervorgehende Menge der Punkte $P(x_i + t_i)$; ferner sei λA die zu A ähnliche (homothetische) Menge der Punkte $P(\lambda x_i)$. Endlich bezeichne A_ϱ noch die Vereinigungsmenge der abgeschlossenen Kugeln vom Radius ϱ , deren Mittelpunkte in A liegen (CANTOR-MINKOWSKISCHE HÜLLE).

Es sei nun $\mathfrak{M}$ ein Mengensystem (Mengenkörper) von abgeschlossenen und beschränkten Mengen des R_n mit folgenden Eigenschaften:

- 1) Aus $A \in \mathfrak{M}$, $B \in \mathfrak{M}$ folgt sowohl $A + B \in \mathfrak{M}$ als auch $AB \in \mathfrak{M}$;
- 2) Aus $A \in \mathfrak{M}$ folgt $A^T \in \mathfrak{M}$;
- 3) Aus $A \in \mathfrak{M}$ folgt $\lambda A \in \mathfrak{M}$;
- 4) Es gilt $E \in \mathfrak{M}$.

$\mathfrak{M}$ sei nun Definitionsfeld eines eindeutigen und reellwertigen Mengenfunktionals $\varphi(A)$, das den nachfolgend aufgeführten Forderungen zu genügen hat:

- (I) $\varphi(0) = 0$ (homogen);
- (II) $\varphi(A+B) + \varphi(AB) = \varphi(A) + \varphi(B)$ (additiv);
- (III) $\varphi(A^T) = \varphi(A)$ (translationsinvariant);
- (IV) Zu jedem $\varepsilon > 0$ läßt sich ein $\varrho > 0$ so finden, daß für alle A^* , $A \in A^* \in A_\varrho$ die Beziehung $|\varphi(A) - \varphi(A^*)| < \varepsilon$ gilt (stetig).

Unter diesen Voraussetzungen gilt nun die folgende Aussage: Für jede Menge $A \in \mathfrak{M}$ ist $\varphi(\lambda A)$ eine ganze rationale Funktion von höchstens n -tem Grade von λ ($\lambda > 0$).

Im Hinblick auf verschiedene Anwendungen wäre es erwünscht, diese Aussage unter wesentlich schwächeren Voraussetzungen zu beweisen. — In diesem Zusammenhang mag auf folgendes hingewiesen werden: Wird die Forderung (IV) ersetzt durch

(IV^o) $|\varphi(A)| \leq M$, für jedes Polytop $A \in E$ (beschränkt),

so läßt sich zeigen, daß unsere Aussage jedenfalls für alle Polytope, also offenbar auch für alle Mengen, die sich als Summe endlich vieler parallel gelagerten Polytope darstellen lassen, zutrifft.

Einfache Funktionale der von uns betrachteten Art sind:

- a) $\mathfrak{M}$ = Menge der J -meßbaren Mengen; $\varphi(A)$ = PEANO-JORDANSCHER Inhalt von A . $\varphi(\lambda A) = c \lambda^n$.
- b) $\mathfrak{M}$ = Menge derjenigen Mengen, die sich als Summe endlich vieler konvexer Körper darstellen lassen; $\varphi(A) = (n-1)$ -dim. Oberfläche von A . $\varphi(\lambda A) = c \lambda^{n-1}$.
- c) $\mathfrak{M}$ = Menge der Polyeder; $\varphi(A)$ = EULERSCHE Charakteristik. $\varphi(\lambda A) = c$.

Um einen Hinweis auf die vielgestaltigen Anwendungsmöglichkeiten zu geben, möge noch ein weniger trivialer Fall erwähnt werden:

- d) $\mathfrak{M}$ = Menge aller abgeschlossenen und beschränkten Mengen. K sei eine L -meßbare und beschränkte Menge. Es sei

$$\varphi(A) = \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} m(AK^T) dt_1 \dots dt_n.$$

Hier bezeichne $m(A)$ das L -Maß von A . Es handelt sich um ein LEBESGUESCHES Integral, das sich wegen der Beschränktheit der beteiligten Mengen nur über einen beschränkten Bezirk des Parameterraumes der Translation T erstreckt.

Nach einer auf L -meßbaren Mengen übertragenen integralgeometrischen Formel (M. BALANZAT, Sur quelques formules de la géométrie intégrale des ensembles dans un espace à n dimensions [Portugaliae Math. 3, 87–94, 1942]) gilt

$$\varphi(A) = m(A) m(K).$$

H. HADWIGER

Mathematisches Seminar der Universität Bern, den 28. September 1945.

Summary

The author analyses the influence of a similar-representation $A \rightarrow \lambda A$ of sets of the n -dimensional Euclidean space on the value of an additive, translation-invariant functional $\varphi(A)$. Under very general suppositions $\varphi(\lambda A)$ is a rational integral functions of λ at most from the n^{th} degree.

Der Vitaminbedarf des amerikanischen Reismehlkäfers *Tribolium confusum* Duval

3.¹ vorläufige² Mitteilung

Nach FRAENCKEL und BLEWETT³ sollen sich die Larven von *Tribolium confusum* auf einer Diät aus Glukose, vitaminfreiem Kasein, McCOLLUMS Salzgemisch und der nötigen Feuchtigkeit zu Puppen und Imagines entwickeln können, wenn folgende Stoffe zugegeben werden: Cholesterin, Thiamin, Riboflavin, Niacin (Nikotinsäureamid), β -Biotin, Pantothensäure, Pyridoxin, Cholin, Meso-Inosit und p-Aminobenzoessäure. Die drei letzten waren nicht unbedingt nötig. ROSENTHAL und REICHSTEIN¹ gelang dies jedoch auf einer ganz ähnlichen Grunddiät⁴ nicht. Normales Wachstum, Verpuppung und Ausschlüpfen traten erst ein, wenn noch mindestens zwei weitere unbekannte, aus Hefe gewonnene Faktoren zugegeben wurden. Einer war im unlöslichen Heferest (FU₂) enthalten, der nach wiederholtem Auskochen von Bierhefe mit Wasser, Alkohol und Äther zurückblieb. Der zweite befand sich im wasser- und alkohollöslichen Anteil der Hefe, besaß saure Natur, ließ sich aus saurer wäßriger Lösung mit Amylalkohol⁵ sowie mit CHCl₃⁷ ausschütteln und so frei von Erstgenanntem erhalten. Wir prüften zunächst, ob sich der letztgenannte Faktor durch chemisch bekannte Stoffe ersetzen läßt und hatten anfangs keinen Erfolg. Durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. R. J. WILLIAMS erhielten wir vor kurzem ein Präparat Folsäure («folic acid» preparation of potency 4000). Wies sich aus nachstehendem Prüfungsprotokoll ergibt, läßt sich der zweite Faktor vollwertig durch dieses Folsäurepräparat ersetzen.

Von dem Präparat werden von den Larven für volle Wirkung ungefähr 5 γ pro g Diät benötigt; 2,5 γ sind etwas knapp. Wir vermuten daher, daß Folsäure ein für *Tribolium confusum* unentbehrliches Vitamin darstellt. Streng bewiesen ist es bisher nicht, da das verwendete Folsäurepräparat von «potency 4000» noch sehr unrein ist. Soweit aus der spärlich durchgesickerten amerikanischen Literatur^{8, 9, 10, 11} ersichtlich, ist Fol-

Versuchs-Nr.	Diät	Entspr. mg Trockenhefe	Eingesetzte Tiere	Ergebnis nach						Tote	Bewertung
				18 Tagen		22 Tagen		27 Tagen			
				L	P+K=V	L	P+K=V	L	P+K=V		
1	MD + 15 mg FU ₂	29	5	5	0 0 0	5	0 0 0	5	0 0 0	0	—
			5	5	0 0 0	5	0 0 0	5	0 0 0	0	—
2	MD + 25 γ Fol.	—	5	5	0 0 0	4	1+0=I	4	0+1=I	0	—
			5	5	0 0 0	5	0 0 0	5	0 0 0	0	—
3	MD + 15 mg FU ₂ + 25 γ Fol.	29	5	4	1+0=I	2	2+1=3	0	2+3=5	0	+
			—	5	5	0 0 0	1	4+0=4	0	1+4=5	0
4	MD + 15 mg FU ₂ + 2,5 γ Fol.	29	5	5	0 0 0	3	2+0=2	0	5+0=5	0	+
			—	5	5	0 0 0	4	1+0=I	1	4+0=4	0
5	MD + 15 mg FU ₂ + 0,25 γ Fol.	29	5	5	0 0 0	5	0 0 0	4	1+0=1	0	—
			—	5	5	0 0 0	5	0 0 0	5	0 0 0	0

Anordnung wie früher¹. Jeder Versuch doppelt mit 5 Tieren (eintägige Larven) pro Röhrchen. Als Kriterium gilt die Verpuppung, da alle verpuppten Tiere nach einiger Zeit auch schlüpfen. Temperatur 27⁰ ± 1⁰. Luftfeuchtigkeit 60—70%. MD (Mangeldiät, 1 g pro Röhrchen) = HOFMANN'S vitaminfreie Reisstärke² 75%; Kasein (vitaminfrei, WANDER) 20%; Salzgemisch nach OSBORNE-MENDEL 5%; dazu pro g: Cholesterin = 1000 γ ; Thiamin² = 7 γ ; Niacin² = 35 γ ; β -Biotin (krist. aus Leber)³ = 0,2 γ ; Riboflavin² = 7 γ ; Pyridoxinbromhydrat² = 35 γ ; pantothensaures Ca² = 70 γ ; Cholinchlorhydrat² = 70 γ ; Meso-Inosit² = 1,35 mg; p-Aminobenzoessäure = 0,7 γ . FU₂ = unlöslicher Heferest, Bereitung vgl.¹; Fol. = Folsäurepräparat von R. J. WILLIAMS (potency 4000); L = Larven; P = Puppen; K = Käfer (Imagines); V = verpuppt (als Kriterium).

säure bisher überhaupt noch nicht in völlig reiner Form erhalten, bzw. ihre Reindarstellung noch nicht beschrieben worden. Immerhin wurde über Präparate mit «potency 137000» berichtet⁴, wobei es sich um einen Stoff vom Molekulargewicht ca. 400 handeln soll, der mit Xanthopterin verwandt ist. Danach sollte das verwendete Präparat von «potency 4000» maximal 3% Folsäure enthalten. Falls seine Wirksamkeit für *Tribolium*larven nur auf seinem Gehalt an Folsäure beruht, so liegt der Bedarf dieser Tiere bei ungefähr 0,15 γ pro g Diät, also in derselben Größenordnung wie ihr Bedarf an β -Biotin. *Tribolium*larven sind nicht das erste Insekt, für das ein Bedarf an Folsäure wahrscheinlich gemacht wurde, GOLBERG, DE MEILLON und LAVOPIERRE⁵ zeigten dasselbe für Moskitolarven (*Aedes aegypti*). Es wurde dabei ebenfalls ein Folsäure-

¹ 2. Mitt. vgl. H. ROSENTHAL, T. REICHSTEIN, Z. f. Vitaminforsch. 15, 341 (1945).
² Ausführliche Publikation mit weiteren Belegen folgt in der Z. f. Vitaminforsch.
³ G. FRAENCKEL, M. B. BLEWETT, Nature 151, 703 (1943).
⁴ Statt Glukose wurde die bequemere und für diesen Zweck früher empfohlene^{5, 6} vitaminfreie Reisstärke verwendet.
⁵ G. FRÖBRICH, Z. vgl. Physiol. 27, 336 (1939).
⁶ K. OFFHAUS, Z. vgl. Physiol. 27, 384 (1939).
⁷ Vgl. spätere Publikation².
⁸ H. K. MITCHELL, E. E. SNELL, R. J. WILLIAMS, Am. Soc. 66, 267 (1944).
⁹ E. H. FRIEDEN, H. K. MITCHELL, R. J. WILLIAMS, Am. Soc. 66, 269 (1944).
¹⁰ H. K. MITCHELL, R. J. WILLIAMS, Am. Soc. 66, 271 (1944).
¹¹ H. K. MITCHELL, Am. Soc. 66, 274 (1944).

¹ 2. Mitt. vgl. H. ROSENTHAL, T. REICHSTEIN, Z. f. Vitaminforsch. 15, 341 (1945).
² Wir danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG., Basel, für dieses Präparat.
³ Wir danken Herrn Dr. K. HOFMANN, New York, für dieses Präparat.
⁴ H. K. MITCHELL, E. E. SNELL, R. J. WILLIAMS, Am. Soc. 66, 267 (1944).
⁵ L. GOLBERG, B. DE MEILLON, H. LAVOPIERRE, Nature 154, 608 (1944).

präparat von WILLIAMS von ähnlicher Wirkungsstärke («potency 5000») verwendet¹.

Summary

As previously reported the larvae of *Tribolium confusum* require two unknown factors obtainable from yeast apart from various vitamins of the B-group for normal growth. One of these possesses acidic properties. This factor could be fully replaced by a folic acid preparation of potency 4000 kindly placed at our disposal by Prof. R. J. WILLIAMS. This may be regarded as a possibility but not as a proof that folic acid is the reported factor.

C. A. GROB⁵, T. REICHSTEIN und H. ROSENTHAL

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den 6. Oktober 1945.

¹ Die genannten Autoren erhielten dieselbe Wirkung auch mit einem Konzentrat von Vitamin B₆, dem Hühner-antianämie-Faktor² sowie dem Norit-Eluat-Faktor³, die möglicherweise mit Folsäure identisch sind. Nach ELVEHJEM u. Mitarb.⁴ sollen solche Konzentrate außer Folsäure auch die Vitamine B₁₀ und B₁₁ enthalten können. Diese Arbeit ist uns leider noch nicht zugänglich.

² B. L. O'DELL, A. G. HOGAN, J. Biol. Chem. 149, 323 (1943).

³ B. L. HUTCHINGS, N. BOHONOS, W. H. PETERSON, J. Biol. Chem. 141, 521 (1941).

⁴ G. M. BRIGGS jun., T. D. LUCKEY, C. A. ELVEHJEM, E. B. HART, J. Biol. Chem. 153, 423 (1944).

⁵ C. A. GROB dankt der Haco-Gesellschaft AG., Gümligen, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Über die Nebenprodukte des technischen DDT

p,p'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan wird technisch zum Beispiel durch Kondensation von rohem Chloralalkoholat mit Chlorbenzol in Schwefelsäure hergestellt und ist chemisch kein einheitliches Produkt. Wir haben schon vor einiger Zeit versucht, einen Einblick in die Art der Nebenprodukte und damit Aufschluß über den Reaktionsmechanismus zu erhalten. Da uns soeben eine Arbeit¹ über das gleiche Problem bekannt wird, sollen unsere Ergebnisse hier kurz mitgeteilt werden. Eine ausführliche Abhandlung über dieses Thema erscheint in den «Helvetica chimica Acta».

Die Trichlormethylgruppe des Dichlordiphenyl-trichlor-äthans läßt sich durch alkalische Verseifung in die Carboxylgruppe überführen, d. h. aus Dichlordiphenyl-trichlor-äthan entsteht Dichlordiphenylessig-

¹ H. L. HALLER, P. D. BARTLETT, N. L. DRAKE, M. S. NEWMAN und Mitarbeiter, Am. Soc. 67, 1591 (1945).

An die Autoren. Die rigorosen Maßnahmen der Papierkontingentierung zwingen uns, bis auf weiteres den Umfang der «Vorläufigen Mitteilungen» auf zwei Schreibmaschinenseiten zu limitieren.

Verlag und Redaktion

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

«L'œuf et son dynamisme organisateur»

Par A. DALCQ
(Albin Michel, Paris, 1941)

Le livre intitulé «L'œuf et son dynamisme organisateur» porte exclusivement sur la phase cardinale et d'ailleurs initiale du développement, celle où le germe construit, par son activité autonome, les rudiments des premiers organes et se transforme ainsi en embryon.

Ce problème du développement primordial est exa-

miné de la façon la plus large, par une étude comparative entre les principales formes de tous les groupes où il peut être exploré. Cela suppose, dans chaque cas, un aperçu descriptif permettant au lecteur de se représenter les transformations envisagées.

Celles-ci sont décrites, particulièrement chez les Chordés, en se basant sur les résultats récents du repérage par coloration vitale; les plans d'ébauches établis pour les divers Ordres de ce Phylum permettent de dégager les homologies entre les territoires germinaux

säure¹, aus anderen Verbindungen mit der Trichlormethylgruppierung werden entsprechend substituierte Essigsäuren gebildet. Bei Anwendung dieses Verfahrens auf ein technisches DDT konnten wir, teils durch fraktionierte Destillation der entsprechenden Carbonsäure-ester, teils durch Kristallisation der Anilide oder p-Phenylanilide 6 verschiedene Abbauprodukte isolieren und identifizieren. Die eine Gruppe, die 95—98% der Gesamtmenge ausmacht, umfaßt 3 isomere Dichlordiphenylessigsäuren: als Hauptanteil die p,p'-Dichlordiphenylessigsäure, in geringerer Menge die o,p'- und in sehr kleiner Menge die o,o'-Dichlordiphenylessigsäure. Die zweite Gruppe besteht aus niedriger molekularen Säuren: neben wenig p-Chlorbenzoesäure und etwas mehr p-Chlorphenylessigsäure wurde als Hauptanteil die p-Chlorphenyl- α -äthoxy-essigsäure isoliert.

Die 3 identifizierten isomeren Dichlordiphenylessigsäuren lassen sich zwanglos auf die 3 entsprechenden isomeren Dichlordiphenyl-trichlor-äthane zurückführen. Damit sind als erste Gruppe von Nebenprodukten o,p'- und o,o'-Dichlordiphenyl-trichlor-äthan nachgewiesen. Die niedriger molekularen Säuren wurden durch alkalische Verseifung von synthetischen Vergleichssubstanzen als die Abbauprodukte der folgenden Verbindungen wahrscheinlich gemacht: 1-(p-Chlorphenyl)-2-trichlor-äthan, 1-(p-Chlorphenyl)-2-trichlor-äthylalkohol, 1-(p-Chlorphenyl)-1,2,2,2-tetrachlor-äthan und 1-(p-Chlorphenyl)-1-äthoxy-2-trichlor-äthan. Diese Verbindungen sind als zweite Gruppe von Nebenprodukten im technischen Dichlordiphenyl-trichlor-äthan anzusehen. Sie sind einerseits als Zwischenprodukte der Dichlordiphenyl-trichlor-äthan-Synthese aufzufassen, andererseits entstehen sie aus Begleitkörpern des technischen Chloralalkoholats.

K. GÄTZI und W. STAMMBACH

Wissenschaftliche Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, den 25. Oktober 1945.

Summary

In the alkaline saponification of the technical DDT 6 different carbonic acids are formed which were isolated and identified and which are attributable to the following 6 byproducts: o,p'- and o,o'-dichlorodiphenyl-trichloro-ethane, 1-(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloro-ethane, 1-(p-chlorophenyl)-2,2,2-trichloro-ethanol, 1-(p-chlorophenyl)-1,2,2,2-tetrachloro-ethane, 1-(p-chlorophenyl)-1-ethoxy-2,2,2-trichloro-ethane.

¹ O. GRUMMIT, Am. Soc. 67, 156 (1945).

et cela d'une manière plus formelle qu'on n'avait pu le faire jusqu'ici, notamment pour les Vertébrés supérieurs.

Les données expérimentales récentes sont alors prises en considération pour montrer dans quelle mesure on arrive actuellement à expliquer le fait de l'Ontogénèse. Dans les groupes ayant été l'objet des recherches les plus systématiques, particulièrement les Echinodermes, les Tuniciers, les Amphibiens, il est permis d'affirmer que ce grand fait a cessé d'être une énigme. On arrive à comprendre, au moins dans ses grandes lignes, l'enchaînement des causes qui y président.

Cette compréhension est grandement facilitée, si l'on abandonne, comme le préconise l'auteur, une série de notions classiques introduites surtout par DRIESCH — notamment celles de potentialités totales et réelles, le système harmonique équipotentiel, ainsi que la distinction entre œufs régulateurs et en mosaïque — pour y substituer la notion de « *potentiel morphogénétique* ». Celui-ci englobe, pour chaque territoire arbitrairement choisi et considéré à un stade donné, l'ensemble des propriétés qui régissent le devenir morphologique de ce matériel, tant dans les conditions normales qu'expérimentales. Cette position une fois adoptée, la possibilité d'une explication de l'ontogénèse se légègue principalement de l'étude approfondie dont le développement des Amphibiens a été récemment l'objet. Jusqu'ici cependant, les ouvrages généraux consacrés à la question se bornaient à juxtaposer, sans les relier logiquement, les faits relatifs à la fécondation, à la segmentation et à la gastrulation. Leur relation intime est au contraire mise en lumière dans cet ouvrage, sur la base d'une hypothèse émise par l'auteur en collaboration avec J. PASTEELS. Celui-ci a repris les expériences bien connues de renversements précoces de l'œuf et a réalisé ainsi une analyse approfondie des « prodromes » de la morphogénèse. Il en résulte que les déformations initiales du germe proviennent d'une interaction entre deux facteurs, l'un interne, l'autre cortical, présentant tous deux une gradation spatiale et une certaine évolution dans le temps. Le premier est constitué par le gradient vitellin, le second par le champ cortical. Cette notion découlant directement de l'expérience est utilisée comme hypothèse explicative des manifestations de l'ontogénèse primordiale chez l'ensemble des Vertébrés. L'interaction des deux facteurs produit une résultante, variable selon le temps et l'espace, qui conditionne, en chaque territoire et à chaque stade, le potentiel morphogénétique. Cette conception n'est pas exactement applicable aux germes des Prochordés et des Invertébrés mais cependant, pour chacun d'eux, on relève de nombreuses indications favorables à une interprétation analogue, et en particulier à l'activité de la courbe corticale.

Cet ouvrage, abondamment documenté et objectivement rédigé, se termine par une conclusion d'allure philosophique qui vise surtout à s'opposer aux positions trop radicales, tant du mécanicisme que du vitalisme. Convaincu de la primauté de la vie sur le règne inorganique, l'auteur estime que le point de vue organiste est à la fois le plus objectif, le plus prudent et le plus juste.

M. DUBUISSON

Colorimetric Analysis

By NOEL L. ALLPORT
(Chatman & Hall, London 1945)

Analysen, die auf Farbreaktionen beruhen, begegnen oft einem gewissen Zweifel, da der Grad der Genauigkeit

meist weit hinter dem anderer Methoden liegt und sie das Versprochene oft nicht halten.

Es ist die Stärke dieses Buches, daß der Verfasser diesen Umständen weitgehend Rechnung trägt, indem er großen Wert darauf legt, nur erprobte Methoden darin aufzunehmen und nicht auf Kosten der Zuverlässigkeit ein möglichst umfangreiches Material zusammenträgt. Daß aber, bei kritischer Anwendung die kolorimetrische Analyse von großem Nutzen ist, beweist gerade die verbreitete Anwendung, so besonders in den biochemischen Arbeitsgebieten, wo es sich um Nachweis und Bestimmung sehr kleiner Mengen von Elementen oder Verbindungen handelt. Ja, hier ist sie oft die einzige Methode, die zur Verfügung steht.

Theoretische Erwägungen sowie die Besprechung der zur Farbmessung benötigten Apparate wurde bewußt weggelassen, so daß sich das Buch auf die eigentlich chemische Seite der analytischen Technik beschränkt unter genauem Hinweis auf die erzielbare Genauigkeit, Grenzen der Anwendbarkeit sowie Möglichkeit der Störung durch Begleitstoffe. Diese wertvollen Diskussionen werden durch viele Literaturangaben ergänzt. Die wichtigsten Metalle sowie anorganische und organische Säuren werden unter Berücksichtigung der Bedürfnisse des Pharmazeuten und Lebensmittelchemikers eingehender behandelt. Ein Hauptkapitel ist Verbindungen von klinischem und biochemischem Interesse gewidmet, speziell ihrer Bestimmung in Körperflüssigkeiten.

Der Abschnitt Alkaloide, Hormone und Vitamine bringt nur eine kleine Auswahl dieser häufig bearbeiteten Stoffe, indem nur 3 bis 4 Vertreter der beiden letztgenannten Körperklassen behandelt werden. Ein letzter Abschnitt umfaßt einige meist organische Verbindungen von allgemeiner Verbreitung und Verwendung.

Der Verfasser erhebt nicht den Anspruch, ein umfassendes Sammelwerk geschrieben zu haben, sondern möchte eine eingehende und kritische Behandlung der gebräuchlichsten kolorimetrischen Bestimmungen geben, was ihm im vorliegenden Buch geglückt ist.

C. A. GROB

Virus diseases in man, animal and plant

By GUSTAV SEIFFERT, 332 S., 7 Abb.
(Philosophical library, New York 1944)
(Geb. Fr. 27.50)

Ausgehungert durch ein halbes Jahrzehnt geistiger Blockade, welcher Europa während des Krieges unterworfen war, greifen wir heute begierig nach aller neuen Literatur, die uns durch die langsam sich öffnenden Pforten wieder erreichen kann. Wenn darum ein Buch herüberkommt, das 1944 in New York erschienen ist und sich im Untertitel « A survey and reports covering the major research work done during the last decade » nennt, so erwarten wir mit Recht etwas Neues, das uns insbesondere die schmerzlich empfundene Literaturlücke der letzten paar Jahre überbrücken hilft.

Der Leser, der das Büchlein unter dieser Voraussetzung zur Hand nimmt, wird aber bald enttäuscht feststellen, daß er darin nichts Neues findet, denn die Literatur ist nur bis zum Jahr 1937 berücksichtigt. Vielleicht wird er sich dann auch erinnern, ein ähnlich betitelt Buch eines gleichnamigen Autors in seiner Bibliothek stehen zu haben, und wenn er es herunter-

reicht, so findet er ein Bändchen, das 1938 bei Steinkopff erschienen ist und in der Reihe «Wissenschaftliche Forschungsberichte» dieses Verlags den Band Nr. 46 darstellt (G. SEIFFERT, Virus und Viruserkrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen). Das vorliegende, in Amerika im letzten Jahr herausgekommene Opusculum ist nun eine wortwörtliche Übersetzung jenes Bändchens; nichts ist ergänzt, nichts hinzugefügt und nichts weggelassen, mit Ausnahme des Datums «Januar 1938» unter dem wörtlich übersetzten Vorwort des Verfassers. Nur der Sinn gewisser Sätze hat eine kleine Änderung erfahren; denn wenn SEIFFERT 1938 von der «jüngsten ausländischen Literatur» spricht, so meinte er damals wohl vorab die amerikanische, während der geneigte Leser 1944 unter der «most recent foreign literature» sich die deutsche vor-

zustellen belieben mag, wobei «most recent» in diesem Falle cum grano salis zu nehmen ist.

Es wäre nicht wert, an dieser Stelle auf diesen peinlichen Sachverhalt hinzuweisen, wenn wir nicht gewohnt wären, daß die uns aus Amerika zukommenden Bücher erstklassig sind. Wir sind es sogar so sehr gewohnt, daß wir fast vergessen, die Frage nach der Qualität überhaupt zu stellen.

Sachlich auf den Inhalt einzugehen erübrigt sich. Die Virusforschung hat sich in den vergangenen acht Jahren so entwickelt, daß das Buch heute in vielem veraltet ist, jedenfalls aber keine Übersicht über die Arbeit der «last decade» ist. Im übrigen seien allfällige Interessenten auf die 1938 in den verschiedensten Fachzeitschriften erschienenen Rezensionen verwiesen.

H. BLOCH

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (50) Jahren

Chemie

1. Die durch die Verflüssigung der Luft möglich gewordene genauere Untersuchung der in der Atmosphäre enthaltenen Gase führt den englischen Physiker Lord JOHN WILLIAM ST. RAYLEIGH (1842—1919), Direktor des Davy Faraday Research Laboratory in London, zusammen mit dem Chemiker WILLIAM RAMSEY (1852 bis 1916) zur *Entdeckung des Argons*. (Vgl. Ber. dtsch. chem. Ges. 31, S. 3111, sowie Z. phys. Chem. 16, S. 344.) Das neuentdeckte Gas wird so bezeichnet, weil es eine sehr geringe Fähigkeit besitzt, mit anderen, selbst chemisch aktiven Stoffen, Verbindungen einzugehen. RAYLEIGH schloß auf eine Beimengung anderer Gase zum Stickstoff der Luft, weil dieser ein größeres spezifisches Gewicht zeigte, als der durch Oxydation aus Ammoniak hergestellte reine Stickstoff (Differenz von $\frac{1}{2}\%$.)

2. Um dieselbe Zeit gelingt RAMSAY, der wie RAYLEIGH später den Nobelpreis erhielt, und dem schwedischen Forscher PER THEODOR CLEVE (1840—1905) die *Auffindung des Heliums*, eines später im Zusammenhang mit radioaktiven Stoffen namentlich von RAMSAY näher untersuchten Edelgases, dessen Linie schon seit 1868 von den beiden Astronomen J. N. LOCKYER (1836—1920, England) und P. J. C. JANSSEN (1824—1907, Meudon) im Sonnenspektrum beobachtet und das später auch im Orionnebel und in der Vesuvlava (LUIGI PALMIERI, 1882) gefunden worden war. Mit der Entdeckung des Argons und des Heliums wurde die für die neuere Chemie (periodisches System) und Physik äußerst aufschlußreiche Erforschung der Edelgase eingeleitet.

3. HENRY MOISSON (1852—1907), der hervorragendste unter den französischen Anorganikern der jüngeren Zeit, später ebenfalls Nobelpreisträger, der den elektrischen Schmelzofen wesentlich verbessert hatte (1892), erhält in seinem Ofen bei einer Stromstärke von 800 A und 60 V aus Molybdänsäure reines Molybdän, und unter ähnlichen Bedingungen aus einem komprimierten Gemisch von Titansäure und Kohle chemisch reines Titan.

4. In einer Reihe von glänzenden Synthesen gewinnen STANISLAUS VON KOSTANECKI und seine Schüler verschiedene wichtige gelbe Farbstoffe ((Chrysin, Luteolin) des Rot- und Blauholzes, und beweisen, daß die darin enthaltene Chromongruppe u. a. auch im Hämatoxilin

enthalten ist. (Vgl. Chem. Ztschr. 3, 1903, S. 323, 355, 388, 420, und die von KOSTANECKI selber gegebene Übersicht: Les synthèses dans les groupes de la flavone et de la chromone, Bull. Soc. Chim., mai 1903.)

Biologie

1. Unter den für die Anatomie bedeutsamen Schriften aus dem Jahr 1895 seien genannt:

a) «Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik» von WILHELM ROUX (1850—1924), durch welche die kausalmorphologische Betrachtungsweise des deutschen Anatomen weiteren Kreisen bekannt wurde.

b) Die in einem Sonderheft des «Archiv für Anatomie» erschienenen «Nomina anatomica», mit denen eine einheitliche Terminologie in die Anatomie Einzug hielt.

2. HENDRIK ZWAARDEMAKER (1857—1930) in Amsterdam stellt jahrelange Versuche an über die physiologischen Eigenschaften der Riechstoffe. Diese sind in seiner deutschsprachigen «Physiologie des Geruchs» zusammengefaßt. (Vgl. auch sein «Olfactometer».)

3. Aus den grundlegenden, an Hunden durchgeführten Experimenten, des Petersburger Forschers und späteren Nobelpreisträgers IWAN PETROWITSCH PAWLOW (1849 bis 1936), der erst spät zu selbständiger Forschertätigkeit gelangte, geht hervor, daß Menge und Fermentgehalt des Magensekretes in hohem Maße abhängig sind von der Beschaffenheit und Zubereitung der Nahrung. Schon allein das Vorzeigen einer schmackhaften Speise genügt, um die Tätigkeit der Eingeweidedrüsen in bestimmter Richtung zu beeinflussen. Diese Beobachtungen führten PAWLOW in der Folge zu seiner berühmten «Lehre von den bedingten Reflexen».

4. «Anfang Dezember 1895» veröffentlicht EUGEN BAUMANN (1846—1896) in Freiburg i. Br. die mit seinem Mitarbeiter ROOS zusammen gemachte *Entdeckung des Thyroiodins in der Schilddrüse*. Die «wirksame Substanz» der Schilddrüse enthält nach vorläufigen groben Bestimmungsmethoden ungefähr 2,9% Jod, eine Tatsache, deren große Tragweite BAUMANN sofort erkannte. (Z. physiol. Chem. 21, S. 319, 481.)

5. In der Bakteriologie verdienen zwei Arbeiten besonderes Interesse:

a) In ihrer Abhandlung «Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène» (Cellule 11, S. 175—221) teilen die belgischen Forscher J. DENYS und J. LECLEF mit, daß im Immun-

rum außer den bakteriziden Stoffen auch *Antikörper* vorhanden sind, die die *Phagozytose* vermitteln.

b) RUDOLF FISCHL (Pädiater) und GUSTAV VON WUNSCHHEIM in Prag weisen im Blut des Neugeborenen *diphtherieantitoxin* nach. (Ztschr. f. Heilkde. 16, S. 429 bis 482: «Über Schutzkörper im Blute des Neugeborenen...»)

H. BUSS

Marcel-Benoist-Preis für 1944

Unser Mitarbeiter Prof. Dr. ROBERT MATTHEY, Direktor des zoologischen Instituts der Universität Lausanne, hat für seine hervorragenden Arbeiten auf dem Gebiete der Genetik und im besonderen für seine vergleichend-physiologischen Analysen der Chromosomenverhältnisse von der Kommission der MARCEL-BENOIST-Stiftung für die Förderung der wissenschaftlichen Forschung den Preis für das Jahr 1944 zugesprochen erhalten.

Expedition des Schweizerischen Tropeninstitutes

Unter der Leitung von Prof. Dr. RUDOLF GEIGY (Basel) führte das Tropeninstitut von Ende Juni bis Ende Oktober seine erste Expedition nach Äquatorialafrika durch. Zweck des wissenschaftlichen Unternehmens war in erster Linie die Beschaffung von zoologischem und medizinischem Anschauungsmaterial für die Tätigkeit des Lehrbetriebes und ferner die Beschaffung der Zucht- und Versuchstiere für die Anopheles- und Tsetsestation. Die medizinischen, entomologischen und parasitologischen Arbeiten wurden von Prof. Dr. RUDOLF GEIGY (Basel) und Dr. HANS GASCHEN (Lausanne) durchgeführt. Das medizinische Mitglied der Expeditionsequipe, Prof. Dr. FRÉDÉRIC ROULET (Basel), brachte reiches pathologisch-anatomisches Vergleichsmaterial über die Tropenkrankheiten der Bevölkerung des belgischen und französischen Kongogebietes sowie von Französisch-Westafrika.

Congrès

Grâce à l'heureuse initiative de l'Association française pour l'avancement des sciences, le premier Congrès international qui permit à tous les savants, chercheurs, et scientifiques du monde entier de reprendre contact, les uns avec les autres après une épreuve aussi tragique, vient de se réunir à Paris du 20 au 26 octobre 1945.

C'est à très juste titre que ce Congrès fût appelé par ses organisateurs «le Congrès de la Victoire».

Il suffit d'avoir suivi les conférences «Intersection» et les travaux des «Sections» dans tous les départements des sciences, pour se rendre compte du haut degré de potentialité scientifique qui présidait à l'atmosphère de ces réunions.

Quelques conférences générales ont permis chaque jour, à de savants français, d'exposer un aspect général, des problèmes de leur propre domaine.

Nous citerons: Monsieur JEANNET, professeur au Musée d'Histoire naturelle, qui nous a parlé de la *Bio-péologie*; Monsieur BOUVIN, membre de l'Académie de médecine, chef de service à l'Institut Pasteur, a exposé l'étonnante variabilité des microbes, et sa signification au point de vue de la biologie générale.

Les phénomènes oscillatoires ont été exposés par Monsieur YVES ROCARD, professeur à la Faculté des sciences de Paris, et le Professeur LAUGIER, professeur de Physiologie et directeur des Affaires culturelles en France, nous a brossé un tableau particulièrement intéressant de l'avenir du médecin et de la médecine en France dont voici le résumé:

Constatant la baisse du rayonnement de la Médecine française dans le monde, le professeur LAUGIER recherche les éléments susceptibles de lui redonner son éclat, en apportant au rôle, à l'Education du médecin, à ces fonctions et à l'Enseignement une série de transformations, de modifications indispensables à «l'Epanouissement d'une Médecine saine, rationnelle et fructueuse».

Il voudrait rendre d'abord au Médecin, dans la Société la même autorité, le même prestige qu'il rencontre dans la «Famille». En faire un «dictateur» aimé, respecté, dont le pouvoir en quelque sorte très étendu, lui permette de jouer un rôle prépondérant pour le grand bien de la Santé publique et de l'Hygiène générale: prévention des fléaux et des maladies individuelles et collectives, rayonnement de son autorité là où il l'exerce, amélioration de la Prophylaxie générale tant en pédagogie et en psychologie que sur le terrain purement clinique; ce programme s'accompagnerait automatiquement de la réglementation de l'Hygiène des infirmités, de l'Hygiène de la nutrition et enfin de l'Hygiène du repos, des sports, des loisirs, des agglomérations, des écoles, des usines, de la caserne, etc. Avec bien entendu son corollaire dans ce qu'il appelle l'«Hygiène mentale des loisirs», c'est-à-dire la radio et le cinéma. Il souligne combien ces deux éléments frappent d'avantage l'esprit des enfants qu'un cours de Pédagogie, et souhaiterait que l'on se serve de ces modernes possibilités de diffusion, pour exercer sur le caractère des jeunes une pression importante, par l'intermédiaire du médecin, mis à la disposition de la société.

Il réclame, en plus, un contrôle médical fortement accru dans le domaine des sports, dans celui des examens pré-nuptiaux, et souhaiterait que le médecin devienne un «petit roi» de la Cité, un conseiller écouté et impératif des législateurs, et de nombreux rouages de l'Economie.

Quant à la Médecine, elle exige de profondes réformes dans son enseignement. Une transformation des programmes s'impose, par l'introduction d'un certain nombre de sciences nouvelles, en tant que données de base des médecins: par exemple introduction de la *Biométrie* humaine, définissant tous les caractères anthropomorphiques, physiologiques, sensoriels, psychiques, chimiques de l'individu. Le tempérament dans ce domaine, jouerait le même rôle que le terrain en médecine. La psychologie devrait être très développée: une grande partie des missions du médecin touchant les collectivités celui-ci devra avoir un bon sens et le doigté psychologique fournis par un enseignement détaillé de ces branches. Accroissement considérable, dans l'instruction, du rôle essentiel de l'Hygiène et de la Législation de l'hygiène dans le domaine de la collectivité.

A l'inverse de ces accroissements de programme, il conviendrait de diminuer certains départements dont l'importance ne ressort plus comme dans le temps, dans l'enseignement de la médecine: en tête de ces suppressions partielles, il conviendrait de placer l'anatomie, certes indispensable, mais dont le rôle dans l'évolution actuelle, n'est plus en rapport avec le nombre d'heures consacrées à son enseignement.

Puis le Professeur LAUGIER remarque le courant, non remontable de la «spécialisation». Et c'est dans cette spécialisation que se crée, malgré soi, aujourd'hui, une spécialisation nouvelle: la Médecine générale, qu'il faudra enseigner d'une façon particulière. Mais malgré cela il faudrait concevoir deux sortes d'enseignement, celui du médecin de Médecine générale, qui passerait par exemple (pour frapper les idées), 8 à 10 cours sur l'Electroencéphalogramme; alors que le spécialiste absolu de ce département y consacrerait deux ou trois ans d'études. Donc deux programmes différents. Donc modifications profondes des structures de l'enseignement.

La classe sociale aussi inquiète le Professeur LAUGIER. Pourquoi seules les classes aisées semblent-elles jusqu'à présent fournir les seuls contingents de futurs médecins? Pourquoi ne recrute-t-on pas de médecins parmi les fils de mineurs ou d'ouvriers d'usine? D'où modifications dans le maniement des bourses et des subventions.

Enfin, l'orateur s'élève à juste titre de ce que le médecin qui vient de terminer ses études, qui se marie, qui part en province, est «coupé» pratiquement, sauf par quelques feuilles ou revues, par de rares congrès, etc. des données nouvelles, des progrès, des découvertes de son vaste champ d'action. Le Professeur LAUGIER conseille l'obligation, pour tous médecins, de suivre tous les trois ou quatre ans, un «enseignement complémentaire» de 2 ou 3 mois, sur les dits progrès. A côté, éventuellement de cours spéciaux par radio.

Il conseille également à d'autres professions de suivre des cours de médecine, qui leur seraient très profitables: tels les juges, les avocats, les *administrateurs* de colonies, les directeurs d'usines.

Le Professeur LAUGIER conclut en disant que si la Société humaine était faite pour maintenir l'individu en bonne santé, physique et morale, la médecine, elle devra nécessairement, au cours de son évolution, atteindre le Centre de l'activité sociale d'une nation.

A l'occasion de la séance inaugurale du Congrès dans le grand Amphithéâtre de la Sorbonne, il nous a été permis, après les souhaits de bienvenue que nous a prodigués Monsieur le TROCQUER, président du Conseil municipal au nom de la Ville de Paris, et après les vœux formés par les chefs des délégations étrangères d'entendre trois importants exposés dont voici la teneur qui nous a été mis à disposition par les auteurs.

Tout d'abord, Monsieur JOLIOT CURIE, professeur au Collège de France, membre de l'Institut et de l'Académie de médecine, a présenté en qualité comme Directeur le Compte rendu sur l'activité du Centre national de la Recherche scientifique:

I. Réorganisation de la structure du Centre national de la Recherche scientifique

La structure du Centre national de la Recherche scientifique a été réorganisée de manière à faire participer à sa direction un groupe important de savants. Cette réorganisation actuellement réalisée est fixée par les termes de l'ordonnance qui est à la signature de M. le Ministre de l'Education nationale.

En voici les lignes principales:

1° Il est institué un Comité Directeur composé de 280 savants dont la compétence couvre tous les domaines de la Science pure et appliquée: Mathématiques, Sciences de la nature, Sciences humaines, et qui est appelé Comité national de la Recherche scientifique.

Ce comité est divisé en 33 sections spécialisées où les savants sont placés suivant la dominante de leur compétence.

2° La ligne générale de travail et le plan général des recherches sont définis par un directoire composé de 15 membres.

Des commissions de direction ont été formées pour étudier chaque problème et prendre toutes dispositions nécessaires après avis du Directoire concernant l'exécution des décisions.

Avec l'agrément du Directoire, il a été formé 30 commissions qui, au cours de cette année ont poursuivi leurs travaux; au total 170 réunions ont eu lieu. Chacune de ces réunions a donné lieu à des procès-verbaux et à des propositions dont un grand nombre fut réalisé.

On trouvera ci-dessous une liste des commissions qui sont arrivées aux meilleurs résultats:

Commissions de Toponymie.

- Anthropologie et Ethnographie.
- Microbiologie.
- Microscope électronique, Optique électronique.
- Nutrition.
- Serviced'Astrophysique (constructions à l'Observatoire de Haute-Provence et améliorations apportées de Paris).
- Chimie des hautes températures.
- Corps gras.
- Génétique (étude de la mise au point d'un enseignement, projet de création d'une chaire, étude d'un projet d'institution de laboratoire de recherches).

3° Les commissions consultatives pour l'attribution des allocations aux chercheurs et techniciens, des subventions pour frais matériels de recherches, pour publications, etc., après que leur composition eut été modifiée ont eu deux sessions, l'une en décembre, l'autre en juin.

4° L'administration intérieure, dans la limite des postes et des crédits impartis, a été également réorganisée, en particulier un comité composé des chefs de bureau du C.N.R.S. a participé très activement aux mesures prises en vue d'augmenter le rendement. Le personnel administratif a fourni un travail considérable cette année.

Le Conseil d'administration reconstitué s'est réuni 4 fois pour examiner le budget et des questions administratives importantes: proposition d'achat du domaine de Gif (64 hectares), achat de la grande collection paléontologique BOUTILLIER qui sera confiée à l'Université de Caen, etc.

II. Politique générale

La politique générale a été définie par le Directeur du Centre de la manière suivante:

- 1° effort pour augmenter le nombre de chercheurs et techniciens et prévoir leur formation professionnelle;
- 2° participation au maximum à l'effort de guerre;
- 3° préparation de plans de recherches et de constructions de nouveaux laboratoires;
- 4° depuis la victoire, création d'une mission scientifique en Allemagne, chargée de l'étude du problème allemand, de la prospection et de la récupération du matériel scientifique;
- 5° établissement de relations étroites entre le C.N.R.S. et tous les services de recherches dépendant des divers départements ministériels.

III. Résultats

La direction et toutes les commissions ont travaillé et pris des décisions conformément à la politique générale définie plus haut.

1. Personnel scientifique et technique

A la date du changement de direction, en août 1944, le nombre des chercheurs s'élevait à 600 et celui des techniciens à 450; il s'élève à ce jour respectivement à 770 et 565. Le choix des éléments nouveaux a été effectué dans des conditions très strictes.

A la fin de 1945, ces chiffres seront encore plus élevés: le nombre des chercheurs atteindra environ 1100 et celui des techniciens 700.

Par les décrets du 12 août 1945, le Directeur général du C.N.R.S. a obtenu:

1° L'assimilation du cadre des chercheurs à celui de l'Enseignement supérieur.

Cadre des chercheurs

1^{er} échelon: Attaché de recherches, assimilation à Assistant de faculté.

2^e échelon: Chargé de recherches, assimilation à Chef de travaux.

3^e échelon: Maître de recherches, assimilation à Maître de conférences.

4^e échelon: Directeur de recherches, assimilation à Professeur de faculté.

Pour chaque échelon, les traitements sont les mêmes, mais les chercheurs du Centre ne sont pas fonctionnaires.

2° Constitution d'un cadre de techniciens comprenant 4 catégories recevant les émoluments fixés par la convention collective de l'industrie.

Cadre des techniciens

1^{re} catégorie: Agent technique correspondant à Ouvrier.

2^e catégorie: Aide-technique correspondant à Technicien.

3^e catégorie: Collaborateur technique correspondant à Agent de maîtrise.

4^e catégorie: Directeur technique correspondant à Ingénieur.

2. Effort de guerre

Des groupes opérationnels ont été créés auprès des différents Etats-Majors, des appareils et des armes ont été construits pour le front de l'Ouest (attestation de la brigade Morny — 104^e régiment). Sur le front de l'Est des recherches ont été effectuées sur les mines non métalliques; le C.N.R.S. a contribué activement au problème de la détection des mines; des relations étroites ont été établies avec le bureau scientifique de l'armée pour traiter de divers problèmes, etc.

3. Préparation de plans de recherches et de constructions

Les commissions ont déjà établi des plans d'extension des laboratoires du Centre, en particulier dans le domaine de la Génétique, de l'Océanographie, des Moteurs, etc. Ces plans entrent dans le cadre d'un programme s'échelonnant sur un grand nombre d'années.

4. Mission scientifique en Allemagne

Dès la victoire, la direction du Centre a créé, d'accord avec la 4^e section de la Défense nationale, une mission scientifique en Allemagne comprenant deux échelons administratifs dont l'un (échelon central) se trouve 13, Quai d'Orsay, et l'autre à Lindau; ce dernier est placé sous le commandement du Colonel Lwoff du C. N. R. S. (Institut Pasteur). Des circulaires adressées aux meilleurs spécialistes français ont permis de disposer d'une part d'un personnel compétent de nom-

breux missionnaires volontaires et d'autre part des renseignements précis sur les objectifs allemands.

De nombreux rapports très importants sont déjà en notre possession et un abondant matériel saisi dans les laboratoires du Centre à Bellevue. Il pourra être attribué, après réception des ordres du Gouvernement par des commissions spéciales du C.N.R.S. Les instructions données par le Directeur définissent provisoirement la ligne de conduite à tenir vis-à-vis des savants et techniciens allemands et de leurs instituts.

5. Relations avec les services extérieurs

Le C.N.R.S. a pris une place importante durant cette année dans les différents services se préoccupant de recherches au sein de divers départements ministériels. Le principe général qui nous a guidé dans cette tâche et que nous avons en grande partie pu mettre en application est le suivant: les représentants du C. N. R. S. participent dans chaque service extérieur aux commissions chargées de définir les programmes de recherches. Réciproquement, les représentants les plus qualifiés de ces services participent aux travaux du C.N.R.S. Ce dispositif permet de coordonner les divers foyers de recherches existants qui ont chacun leur moyen propre.

Voici quelques unes des nombreuses liaisons effectives réalisées:

Comité de coordination scientifique de la Défense nationale:

Vice-président: le Directeur du Centre.

Représentants du Centre: 5.

Comité Directeur des Recherches aéronautiques:

Nombreux représentants du C.N.R.S.

Conseil supérieur des Recherches coloniales:

Vice-président: le Directeur du Centre.

Représentants du Centre: 6 environ.

Commission des programmes et de coordination des Recherches coloniales:

Président: le Directeur du Centre.

Nombreux représentants du C.N.R.S.

Office des pêches:

Vice-président: le Directeur du Centre.

Représentants du Centre: 4.

Bureau du plan au Ministère de l'Economie nationale:

Conseiller scientifique: le Directeur du Centre.

Représentants du Centre dans:

Comité de coordination des télécommunications impériales (Ministère des P.T.T.):

Comité nationale d'Etudes des télécommunications, etc.

Des liaisons très étroites existent entre le C.N.R.S. et certaines recherches (physiologie de la respiration, etc.) à la Marine.

En outre, grâce aux relations établies avec les instituts professionnels:

Institut du Pétrole:

Vice-président: le Directeur du C.N.R.S.

Nombreux représentants du C.N.R.S.

Centre d'Acoustique

Centre d'Etudes techniques dans le domaine de l'automobile et du cycle

} Représentants
du Centre

nous avons pu favoriser au plus haut point le développement de la Recherche appliquée et créer à Bellevue de nouveaux laboratoires en liaison avec l'industrie; industrie des corps gras (inauguration du Laboratoire Chevreul), des peintures et vernis, des matières plastiques, des textiles, de l'automobile et du cycle, etc.

6. *Extension du C.N.R.S.*

En dehors des crédits de recherche alloués aux universités, le Centre national de la Recherche scientifique pour l'ensemble de son activité a dépensé en 1944 environ 90 000 000 de francs, en 1945, il aura dépensé près de 260 000 000 francs et l'on prévoit pour 1946 un budget de plus de 620 000 000 francs.

Le Directeur général du Centre national de la Recherche scientifique, M. F. JOLIOT-CURIE, désire que ces chiffres soient multipliés par un facteur 4 environ et espère y arriver:

a) *en recrutant de nouveaux chercheurs et techniciens qualifiés* et en leur faisant subir une formation spéciale grâce à l'Enseignement préparatoire à la recherche que l'on réalise déjà actuellement.

b) *en construisant de nouveaux laboratoires:*
développement du Centre de Recherche appliquée de Bellevue;

création du Centre de Recherche pure de Gif: ce centre situé dans un cadre de verdure où les savants travailleront dans le calme tout en restant en liaisons faciles avec la Capitale, comprendrait notamment des laboratoires de Génétique, de Nutrition, d'Entomologie pure et appliquée, d'Écomologie terrestre, de Physique corpusculaire, d'Optique électronique, de Chimie biologique, de Microanalyse, et un centre de Génétique appliquée aux animaux supérieurs;

développement du laboratoire de Biologie maritime Roscoff, construction d'un bateau océanographique national;

construction d'un vaste laboratoire du feu destiné à l'étude des moyens de lutte contre l'incendie et développement du laboratoire déjà existant.

*

Ensuite le Professeur JUSTIN BESANCON, médecin des hôpitaux, président de la Croix Rouge Française, s'est étendu sur le problème des carences alimentaires, pendant la période de guerre. Se basant sur les rapports qu'il avait reçus du Comité mixte de la Croix Rouge Internationale, et des statistiques qu'il a rassemblées, le Dr JUSTIN BESANCON, faisant une discrimination entre les pays plus ou moins touchés par la guerre et ceux au contraire où régnait une profonde famine, dressa le tableau des carences observées (carences plus qu'avitaminose).

À côté des phénomènes classiques, fatigue physique et psychique, il souligna:

- A) les phénomènes d'amaigrissement;
- B) les œdèmes de carence;
- C) l'ostéopathie de famine;
- D) le coma hypoglycémique.

La famine dit-il, a causé en France, la mort de 120 000 personnes. Une très grande partie de la population s'est trouvée, par ailleurs, fortement diminuée, et à côté des accidents survenus par suite de manque de vitamines et de graisse, il souligna l'importance des accidents dus au manque de protéines.

Mais, conclut le Dr JUSTIN BESANCON, dans l'isolement du grand camp de concentration que fût la France pendant la guerre, la foi en la science permit aux esprits élevés de se raccrocher à leur idéal, malgré le triste bilan des pertes et des deuils subis par le pays.

Dans son discours présidentiel, le Professeur PIERON rappelle le dernier Congrès de l'Association qui s'est tenu à Liège en 1939, à la veille de la guerre, et il explique pourquoi Paris a été choisi comme lieu du Congrès de la Victoire. Puis, il salue les délégations de savants d'Angleterre, des États-Unis, du Canada, de l'U.R.S.S., des Pays-Bas, de la Tchécoslovaquie, de la Norvège, de la Suisse, de la Suède, annonce l'arrivée de délégués de Pologne et de Roumanie et celle de M. DCHALU, l'organisation du Congrès de Liège. Il fait ensuite un exposé sur le problème du temps, du point de vue de la psychophysiologie.

L'irréversibilité est négligée dans les équations de la physique moderne, mais s'impose en biologie, où la vie se confond presque avec le temps, qui dans les excitations sensorielles, intervient sous les aspects les plus variés.

Les facteurs physiologiques, affectifs, intellectuels, de nos appréciations du temps sont brièvement mis en évidence.

Si un temps sidéral est adapté comme temps vrai, assurant un accord social de durées individuelles variables, soumises à l'action de la température, il n'y a pas en réalité de temps vrai, et le temps n'est qu'une abstraction longuement élaborée. Le phénomène seul est réel. Toutefois, les abstractions de la science sont sans doute plus vraies que le réel.

En terminant ce rapport, il reste encore à mentionner que, grâce à l'heureuse organisation du secrétaire du Congrès, le Professeur Dr J. VERNE, les délégations étrangères eurent fréquemment l'occasion de prendre contact l'une avec l'autre et de renouer ainsi les relations internationales.

H. MISLIN

Voranzeige

EXPERIENTIA NR. 9

Sondernummer

50 JAHRE RÖNTGENSTRAHLEN

DDT *Geigy* DDT

Was ist DDT-Geigy?

DDT-Geigy ist eine licht- und luftbeständige Substanz, die in unvorstellbar kleinen Mengen auf Insekten als Berührungsgift wirkt. Sie besitzt die wichtige Eigenschaft, in den angewendeten Konzentrationen für Menschen und Haustiere ungiftig zu sein. DDT-Geigy ist das erste Berührungs-Insektizid mit Dauerwirkung.

Die sichere Vernichtung krankheitsübertragender Insekten mit DDT-Geigy-Produkten rettete ungezählte Menschen vor dem Seuchentod. Die Behandlung der in unserem Lande Schutz suchenden Flüchtlinge mit NEOCID, einem DDT-Geigy-Produkt, bewahrte uns vor der Einschleppung gefährlicher Krankheiten. Die Bekämpfung hartnäckiger, schädlicher Insekten der Kulturpflanzen mit GESAROL, einem DDT-Geigy-Produkt, ermöglichte es, die Produktion landwirtschaftlicher Erzeugnisse auf ein Höchstmaß zu steigern. TRIX, ebenfalls ein DDT-Geigy-Produkt, schützt unsere Wollsachen vor Mottenfraß.

Die Entdeckung der insektentötenden Wirkung von DDT ist das Verdienst der J. R. GEIGY AG., Basel.

Die Original-DDT-Geigy-Präparate

NEOCID
GESAROL
TRIX

werden in der ganzen Welt mit Erfolg angewendet.



J. R. GEIGY A. G. BASEL (SCHWEIZ)

Voranzeige

Ab 1. Januar 1946 erscheint in unserem Verlag die neue
Zweimonatsschrift

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Revue de mathématiques élémentaires

Rivista di matematica elementare

*Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur
Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts*

Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer

Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrecht zu erhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte

im Umfang von je 24 Seiten Fr. 6.—

Einzelnummer Fr. 1.50

*Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung oder
beim*

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL



Laboratoriums- Zentrifugen

Unser Lager ist sehr reichhaltig

Verlangen Sie Angebot

Carl Kirchner AG.

Bern

Telephon 245 97

Freie Straße 12

Lonza

ELEKTRIZITÄTWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT
FABRIKEN IN GAMPPEL, VISP, SINS · VERWALTUNG UND VERKAUFSBÜRO IN BASEL

Ammoniak, flüssig und wasserfrei, Salmiakgeist, Salpetersäure und Mischsäure aller Grädigkeiten

*Ammonsulfat, Natriumnitrat, Ammonnitrat, Natriumnitrit, Natriumazid in besonders reiner
Qualität für technische Zwecke*

*Formaldehyd, Acetaldehyd, Paraldehyd, Crotonaldehyd, Essigsäure, Eisessig, Essigsäure-Anhydrid,
Natriumacetat, Pentaerythrit*

Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Isopropylalkohol

Aceton, Äthylacetat und Speziallösungsmittel · Cellulose-Acetate in allen Qualitäten

Dicyandiamid, Guanidinnitrat · Nitrobenzol, Anilin, Acetanilid